

IQWiG-Berichte – Nr. 676

# **Synchrone Balneofototherapie bei atopischem Ekzem**

## **Rapid Report**

Auftrag: N18-01  
Version: 1.0  
Stand: 25.10.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Synchrone Balneofototherapie bei atopischem Ekzem

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

04.05.2018

**Interne Auftragsnummer:**

N18-01

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Rapid Report wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

**Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Mareike Kracht
- Fabian Lotz
- Martina Markes
- Dorothea Sow

**Schlagwörter:** Balneologie, Phototherapie, Dermatitis – atopische, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

**Keywords:** Balneology, Phototherapy, Dermatitis – Atopic, Benefit Assessment, Systematic Review

## **Kernaussage**

### ***Fragestellung***

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung der synchronen Balneofototherapie im Vergleich zu einer UV-Therapie ohne gleichzeitige Anwendung einer Badebehandlung

bei Patientinnen und Patienten mit einem atopischen Ekzem hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Es handelt sich hierbei um eine Aktualisierung einer Teilfragestellung eines früheren Berichts (N04-04) unter Einbezug der zwischenzeitlich publizierten Literatur.

### ***Fazit***

Zur Bewertung der synchronen Balneofototherapie im Vergleich zur UV-Therapie ohne gleichzeitige Anwendung einer Badebehandlung beim atopischen Ekzem wurden 2 Studien aus Deutschland eingeschlossen, TOMESA\_2006 und TOMESA\_2017. Die Studie TOMESA\_2006 lag bereits zum Abschlussbericht N04-04 vor.

Für den Endpunkt Hautzustand (einschließlich der Symptome) ergab sich auf Basis von Ergebnissen aus beiden Studien ein Hinweis auf einen höheren Nutzen einer synchronen Balneofototherapie gegenüber einer alleinigen UV-Therapie.

Zu unerwünschten Wirkungen und möglichen Folgeschäden sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten nur Daten aus der Studie TOMESA\_2006 herangezogen werden. Für diese Endpunkte lag kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden vor.

Zusammenfassend liegt ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der synchronen Balneofototherapie gegenüber der alleinigen UV-Therapie beim atopischen Ekzem vor.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kernaussage</b> .....	<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>2</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>3</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>5</b>
<b>4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung</b> .....	<b>5</b>
<b>4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>5</b>
<b>4.3 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte</b> .....	<b>7</b>
<b>4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene</b> .....	<b>8</b>
4.4.1 Ergebnisse zum Gesamtüberleben.....	8
4.4.2 Ergebnisse zum Hautzustand (einschließlich der Symptome) .....	8
4.4.3 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen und möglichen Folgeschäden der Behandlung.....	10
4.4.4 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	11
4.4.5 Ergebnisse zur Arbeits- / Berufsfähigkeit und zu sonstigen Aktivitäten des täglichen Lebens.....	11
4.4.6 Ergebnisse zu psychosozialen Effekten .....	11
4.4.7 Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand.....	11
<b>4.5 Landkarte der Beleglage</b> .....	<b>12</b>
<b>5 Einordnung des Arbeitsergebnisses</b> .....	<b>13</b>
<b>6 Fazit</b> .....	<b>15</b>
<b>Details des Berichts</b> .....	<b>16</b>
<b>A1 Projektverlauf</b> .....	<b>16</b>
<b>A2 Details der Methoden</b> .....	<b>17</b>
<b>A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>17</b>
A2.1.1 Population.....	17
A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	17
A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	17
A2.1.4 Studientypen .....	18
A2.1.5 Studiendauer.....	18
A2.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	18

A2.1.7	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	18
<b>A2.2</b>	<b>Umfassende Informationsbeschaffung.....</b>	<b>19</b>
A2.2.1	Primäre Informationsquellen .....	19
A2.2.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	19
A2.2.1.2	Studienregister .....	19
A2.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken .....	19
A2.2.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente.....	19
A2.2.2.2	Weitere Suchtechniken .....	19
A2.2.2.3	Autorenanfragen .....	20
A2.2.2.4	In die Nutzenbewertung N04-04 eingeschlossene Dokumente .....	20
A2.2.3	Selektion relevanter Studien.....	20
<b>A2.3</b>	<b>Informationsbewertung .....</b>	<b>20</b>
<b>A2.4</b>	<b>Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>22</b>
A2.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	22
A2.4.2	Metaanalysen .....	22
A2.4.3	Aussagen zur Beleglage .....	23
A2.4.4	Sensitivitätsanalysen .....	23
A2.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	24
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
<b>A3.1</b>	<b>Umfassende Informationsbeschaffung.....</b>	<b>25</b>
A3.1.1	In die IQWiG-Nutzenbewertung N04-04 eingeschlossene Dokumente .....	25
A3.1.2	Primäre Informationsquellen.....	25
A3.1.2.1	Bibliografische Datenbanken.....	25
A3.1.2.2	Studienregister .....	26
A3.1.3	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken .....	27
A3.1.3.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente.....	27
A3.1.3.2	Anwendung weiterer Suchtechniken .....	27
A3.1.3.3	Autorenanfragen .....	28
A3.1.4	Resultierender Studienpool .....	29
A3.1.5	Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	29
<b>A3.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>29</b>
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	29
A3.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	37
<b>A3.3</b>	<b>Patientenrelevante Endpunkte.....</b>	<b>37</b>
A3.3.1	Gesamtüberleben .....	37
A3.3.2	Hautzustand (einschließlich der Symptome).....	37
A3.3.3	Unerwünschte Wirkungen und mögliche Folgeschäden der Behandlung.....	44

A3.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	44
A3.3.5 Arbeits- / Berufsfähigkeit und sonstige Aktivitäten des täglichen Lebens .....	45
A3.3.6 Psychosoziale Effekte.....	45
A3.3.7 Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand.....	45
A3.3.8 Sensitivitätsanalysen .....	45
A3.3.9 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	45
<b>A4 Kommentare.....</b>	<b>47</b>
<b>A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....</b>	<b>47</b>
<b>A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien .....</b>	<b>48</b>
<b>A5 Literatur .....</b>	<b>50</b>
<b>A6 Studienlisten .....</b>	<b>53</b>
<b>A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>53</b>
<b>A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....</b>	<b>53</b>
<b>A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen .....</b>	<b>54</b>
<b>A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA         übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen .....</b>	<b>55</b>
<b>A7 Suchstrategien .....</b>	<b>56</b>
<b>A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....</b>	<b>56</b>
<b>A7.2 Suche in Studienregistern.....</b>	<b>60</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte .....	7
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte .....	12
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	18
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	23
Tabelle 5: In der IQWiG-Nutzenbewertung N04-04 identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente .....	25
Tabelle 6: Vom G-BA übermittelte Dokumente zu relevanten Studien .....	27
Tabelle 7: Übersicht über Autorenanfragen .....	28
Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung.....	29
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	30
Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	32
Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien .....	33
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	35
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene / endpunktübergreifend .....	37
Tabelle 14: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Hautzustand (einschließlich der Symptome): (SCORAD).....	38
Tabelle 15: Ergebnisse – mittlere relative Veränderung des SCORAD-Scores .....	39
Tabelle 16: Ergebnisse – Juckreiz [visuelle Analogskala].....	41
Tabelle 17: Ergebnisse – Schlaflosigkeit [visuelle Analogskala] .....	41
Tabelle 18: Ergebnisse – SCORAD-Score: Reduktion um mindestens 75 % und 100 % .....	42



## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	26
Abbildung 2: Forest Plot zur Differenz der mittleren relativen SCORAD-Reduktion zwischen der sBFT und UV-Therapie nach 10 Behandlungen, SDs für TOMESA_2017 aus KI berechnet.....	40
Abbildung 3: Forest Plot zur Differenz der mittleren relativen SCORAD-Reduktion zwischen der sBFT und UV-Therapie nach 35 Behandlungen, SDs für TOMESA_2017 aus KI berechnet.....	40
Abbildung 4: Forest Plot zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion des SCORAD um mindestens 75 % nach 10 Behandlungen .....	43
Abbildung 5: Forest Plot zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion des SCORAD um mindestens 75 % nach 35 Behandlungen .....	43

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAD	American Academy for Dermatology
FLQA-d	Freiburger Lebensqualitäts-Assessment für chronische Hauterkrankungen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LOCF	Last Observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
nm	Nanometer
NIHR	National Institute for Health Research
PT	Preferred Term
PUVA	Psoralen + UV-A
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
sBFT	synchrone Balneofototherapie
SCORAD	Severity Scoring of Atopic Dermatitis
SIP	Sickness Impact Profile
SOC	System Organ Class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UV-A/UV-B	Ultraviolettstrahlung A/B
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## 1 Hintergrund

Die Balneofototherapie kombiniert Wannenbäder mit einer Ultraviolett (UV)-Lichttherapie, die entweder während des Bades (synchron) oder nach dem Bad (asynchron) eingesetzt wird; den Wannenbädern können hierbei verschiedene Substanzen wie beispielsweise Salz zugesetzt werden. Für die Indikationen Psoriasis vulgaris und atopisches Ekzem im akuten Schub liegt mit dem Abschlussbericht N04-04 bereits eine Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus dem Jahr 2006 vor [1].

Auf Basis dieser Nutzenbewertung fasste der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im März 2008 den Beschluss, die Balneofototherapie zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis in die vertragsärztliche Versorgung aufzunehmen und die Beschlussfassung zur synchronen Balneofototherapie (sBFT) für die Indikation atopisches Ekzem auszusetzen. Die Aussetzung wurde an die Maßgabe gebunden, dass durch neue Studien aussagekräftige wissenschaftliche Evidenz vorgelegt wird [2].

Im Februar 2018 wurde das Bewertungsverfahren wiederaufgenommen; das IQWiG wurde am 04.05.2018 mit der Durchführung der Bewertung des Nutzens der synchronen Balneofototherapie bei atopischem Ekzem (Neurodermitis) beauftragt. In der Versorgung spielt für die synchrone Balneofototherapie nur die Verwendung des Toten-Meer-Salzes eine Rolle. Totes-Meer-Salzwasser enthält im Gegensatz zu einer üblichen Salzlösung einen hohen Anteil von Magnesium- und Kalziumionen.

Die Symptomatik, Epidemiologie und Behandlung des atopischen Ekzems wurden bereits ausführlich in der Nutzenbewertung N04-04 [1] beschrieben. Das atopische Ekzem ist eine chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht kontagiöse Hauterkrankung, die zumeist mit starkem Juckreiz einhergeht und zu einer Minderung der Lebensqualität führen kann. Der Verlauf ist wechselhaft mit Krankheitsschüben unterschiedlicher Dauer und Schwere. Die Behandlung besteht zum einen aus der Reduktion und Vermeidung individueller Provokationsfaktoren und zum anderen aus einer symptomorientierten Stufentherapie. Zum Einsatz kommen topische Therapien (v. a. Glukokortikosteroide und Calcineurin-Inhibitoren), systemische Therapien und verschiedene Formen der Fototherapie [3]. Für die gleichzeitige Anwendung einer UV-Therapie und einer Badebehandlung war die Evidenzlage zum Nutzen beim atopischen Ekzem bisher unzureichend.

## 2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung der synchronen Balneofototherapie im Vergleich zu einer UV-Therapie ohne gleichzeitige Anwendung einer Badebehandlung

bei Patientinnen und Patienten mit einem atopischen Ekzem hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Es handelt sich hierbei um eine Aktualisierung einer Teilfragestellung eines früheren Berichts (N04-04) unter Einbezug der zwischenzeitlich publizierten Literatur.

### 3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen und Patienten mit atopischem Ekzem. Die Prüflintervention bildete die synchrone Balneofototherapie. Als Vergleichsintervention galt die alleinige UV-Therapie ohne gleichzeitige Anwendung einer Badebehandlung.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität, insbesondere
  - Hautbeschwerdebild (einschließlich des Erscheinungsbildes und der Symptome),
  - Hauterscheinungsfreiheit,
- unerwünschte Wirkungen und mögliche Folgeschäden der Behandlung, zum Beispiel Lichtschäden der Haut,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- Arbeits- / Berufsfähigkeit und sonstige Aktivitäten des täglichen Lebens,
- psychosoziale Effekte.

Ergänzend wurde der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand der Patientinnen und Patienten bei der Behandlung betrachtet. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieses Endpunkts jedoch nicht ergeben.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da bereits mit der Beauftragung RCTs eingereicht wurden. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database. Die bibliografische Recherche knüpfte an die vorangegangene Nutzenbewertung N04-04 an. Der Recherchezeitraum für die vorliegende Bewertung wurde auf den Zeitraum seit der letzten bibliografischen Recherche (Datum der damaligen Recherche: 16.03.2006) eingeschränkt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, vom G-BA übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten und Autorenanfragen.

Die Studie, die bereits in den Abschlussbericht N04-04 für die synchrone Balneofototherapie bei atopischem Ekzem eingeschlossen war, wurde auch in diesen Rapid Report eingeschlossen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 3 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander. Die Ergebnisse der Selektion wurden nach der Volltextbewertung zusammengefasst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben. Für die relevante Studie (TOMESA\_2006), die bereits in den Abschlussbericht N04-04 eingeschlossen und darin bewertet wurde, erfolgte nur eine erneute Datenextraktion, wenn weitere Analysen erforderlich waren. Andernfalls wurden die Angaben aus dem Abschlussbericht N04-04 herangezogen.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage hinsichtlich des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte 2 randomisierte kontrollierte Studien (5 Dokumente) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. 1 der Studien wurde bereits in den Abschlussbericht N04-04 [1] eingeschlossen. Es wurden keine laufenden Studien identifiziert. Die letzte Suche fand am 12.06.2018 statt.

### 4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Zur Nutzenbewertung der synchronen Balneofototherapie im Vergleich zu einer alleinigen Bestrahlung mit UV konnten 2 RCTs (TOMESA\_2006 und TOMESA\_2017) herangezogen werden. Beide RCTs waren multizentrisch und wurden in Deutschland durchgeführt. Primärer Endpunkt war jeweils der Hautzustand. Dieser war operationalisiert über die relative Veränderung des indikationsspezifischen Severity-Scoring-of-Atopic-Dermatitis-Scores (SCORAD-Scores) zwischen dem Studienbeginn und der 35. Behandlung beziehungsweise das Erreichen einer Clearance, womit in beiden Studien eine Verbesserung, das heißt eine Reduktion des SCORAD-Scores, um mindestens 75 % bezeichnet wurde.

Die Studie TOMESA\_2006 [5-7] wurde im Zeitraum November 2001 bis September 2004 durchgeführt. Es wurden 180 erwachsene Patientinnen und Patienten mit atopischem Ekzem und einem SCORAD-Score über 35 bei Behandlungsbeginn eingeschlossen. Nicht berücksichtigt wurden Patientinnen und Patienten mit weiteren Erkrankungen wie Superinfektionen, schweren internistischen Begleiterkrankungen oder malignen Hauttumoren.

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten in die Interventions- oder Kontrollgruppe erfolgte zentral über das Telefon und stratifiziert nach Studienzentrum und Hauttyp. In der Interventionsgruppe sollten 90 Patientinnen und Patienten eine sBFT erhalten, bei der die Patientinnen und Patienten in einer 10%igen Solelösung mit Totem-Meer-Salz baden und zusätzlich mit UV-B mit einer Wellenlänge von 311 nm bestrahlt werden. Im Therapieverlauf wurde die Bestrahlungsdosis und damit einhergehend die Bade- und Bestrahlungsdauer in Abhängigkeit vom Hauttyp der Patientin oder des Patienten erhöht. Die Anzahl der Wendezyklen war hierbei abhängig von der Dauer der Behandlung.

In die Kontrollgruppe wurden ebenfalls 90 Patientinnen und Patienten randomisiert. Diese sollten ausschließlich eine Fototherapie mit einer Strahlungsquelle von 311 nm UV-B erhalten. Die Bestrahlungsvorgaben entsprachen denen der sBFT.

Die Patientinnen und Patienten beider Gruppen sollten maximal 35 Behandlungen über einen Zeitraum von höchstens 12 Wochen erhalten. Sowohl für die Interventions- als auch für die Kontrollgruppe waren als Begleittherapie nur wirkstofffreie Pflegecremes erlaubt. Weitere indikationsspezifische lokale oder systemische Therapien ebenso wie eine UV-Therapie waren während einer Wash-out-Phase vor Studienbeginn sowie bis zum Abschluss der Behandlung mit einer sBFT oder UV-B-Therapie nicht erlaubt. Diese Einschränkung galt nicht mehr für den

Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten nach Abschluss der Behandlung. Während der Therapiephase fanden Untersuchungen nach 10, 15, 20, 25, 30 und 35 Behandlungen statt.

88 beziehungsweise 89 (sBFT beziehungsweise alleinige UV-Therapie) Patientinnen und Patienten erhielten mindestens 1 Behandlung. Der Anteil der Therapieabbrecher bei Abschluss der Behandlung betrug 27 % unter der sBFT und 36 % unter alleiniger UV-Therapie.

In der Studie TOMESA\_2017 [8,9] erfolgte die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten mit atopischem Ekzem ab April 2010. Die Studie wurde im Juli 2013 abgeschlossen. Die Ein- und Ausschlusskriterien der RCT sowie die Vorgaben zu nicht erlaubten Begleittherapien entsprechen denen der TOMESA\_2006-Studie. Es wurden 6-mal mehr Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, als gemäß der Fallzahlplanung vorgesehen war, und zwar 540 statt 90. Aufgrund von Doppelrandomisierungen, für die kein Grund genannt werden konnte, wurden 24 Datensätze beziehungsweise 12 Patientinnen und Patienten in der Studie nicht berücksichtigt. Es blieb unklar, warum so viel mehr Patientinnen und Patienten einer Behandlung unterzogen wurden, für die der Nutzen und Schaden noch untersucht werden sollten. Insgesamt werden Daten zu 528 Patientinnen und Patienten berichtet, die im Verhältnis 2:1 in die Interventions- oder Kontrollgruppe randomisiert wurden. 362 Patientinnen und Patienten sollten eine sBFT mit einem Bad in 10%iger Solelösung mit Totem-Meer-Salz und einer Bestrahlung mit UV-B der Wellenlänge 311 nm erhalten. 166 Patientinnen und Patienten sollten eine alleinige Fototherapie mit UV-B derselben Wellenlänge erhalten. Die Anzahl der Wendezyklen, die Zunahme der Bade- und Bestrahlungsdauer über den Studienverlauf sowie die Anzahl der maximalen Behandlungen und die maximale Behandlungsdauer entsprechen den Vorgaben der TOMESA\_2006-Studie. Untersuchungen fanden abweichend von TOMESA\_2006 nur nach der 10. und 35. Behandlung statt. Zudem gab es auch keinen Nachbeobachtungszeitraum.

Insgesamt erhielten 288 beziehungsweise 118 Patientinnen und Patienten mindestens 1 Behandlung mit sBFT beziehungsweise eine alleinige UV-Therapie. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, welche die Studie noch vor Beginn der Therapie abbrachen, betrug 20 % unter der sBFT beziehungsweise 29 % unter alleiniger UV-Therapie. Der Anteil der Therapieabbrecher lag bei 27 % unter der sBFT beziehungsweise 31 % unter alleiniger UV-Therapie.

In beiden Studien wurden mehr Frauen als Männer rekrutiert. Im Vergleich zur TOMESA\_2006-Studie waren die Patientinnen und Patienten in der TOMESA\_2017-Studie im Mittel älter (51 Jahre in der sBFT-Gruppe beziehungsweise 49 Jahre in der UV-Therapie-Gruppe im Vergleich zu 43 Jahren in der sBFT-Gruppe beziehungsweise 40 Jahren in der UV-Therapie-Gruppe). Außerdem wiesen die Patientinnen und Patienten der TOMESA\_2017-Studie im Median einen höheren SCORAD-Score auf. Dieser betrug im Median 66 Punkte in der Interventions- beziehungsweise 68 Punkte in der Kontrollgruppe im Vergleich zu einem SCORAD-Score von 60 Punkten für beide Gruppen in der TOMESA\_2006-Studie.



### 4.3 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 2 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. In beiden Studien wurden Daten zu den Endpunkten Hautbeschwerdebild, Hauterscheinungsfreiheit sowie unerwünschte Wirkungen und mögliche Folgeschäden der Behandlung berichtet. Daten aus der Studie TOMESA\_2017 [8,9] zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen und mögliche Folgeschäden der Behandlung waren jedoch nicht für die Nutzenbewertung verwertbar, da sie unzureichend berichtet waren. Zusätzlich waren sie nicht vergleichbar mit den bereits bewerteten Ergebnissen aus der Studie TOMESA\_2006. In der Studie TOMESA\_2006 [5-7] wurden darüber hinaus Daten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet. Zu den Endpunkten Mortalität, Arbeits- / Berufsfähigkeit und sonstige Aktivitäten des täglichen Lebens sowie psychosoziale Effekte wurden in keiner der beiden Studien Daten berichtet.

Die Studien enthielten keine Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand.

Die Ergebnisse für den Morbiditätsendpunkt Hauterscheinungsfreiheit leiten sich aus denen zum Hautbeschwerdebild ab, da für beide Endpunkte unterschiedliche Operationalisierungen desselben Messinstrumentes, SCORAD, genutzt wurden. Aus diesem Grund wurden die beiden Endpunkte zu dem übergeordneten Endpunkt Hautzustand (einschließlich der Symptome) zusammengefasst.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte						
	Mortalität	Morbidität		unerwünschte Wirkungen und mögliche Folgeschäden der Behandlung	gesundheitsbezogene Lebensqualität	Arbeits- / Berufsfähigkeit und sonstige Aktivitäten des täglichen Lebens	psychosoziale Effekte
	Gesamtüberleben	Hautzustand (einschließlich der Symptome)					
		Hautbeschwerdebild (einschließlich des Erscheinungsbildes und der Symptome)	Hauterscheinungsfreiheit				
TOMESA_2006	-	●	●	●	●	-	-
TOMESA_2017	-	●	●	○	-	-	-

● Daten wurden berichtet und waren verwertbar.  
 ○ Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.  
 - Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben). / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.

#### **4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die beiden Studien TOMESA\_2006 und TOMESA\_2017 als hoch eingestuft. Dies lag an der beträchtlichen Anzahl von Patientinnen und Patienten, die aus den Studien ausgeschieden sind. In der Studie TOMESA\_2006 gab es insgesamt eine hohe Anzahl von Teilnehmerinnen und Teilnehmern, die ihre Behandlung abgebrochen haben. Der Anteil an Therapieabbrechern lag mit 36 % in der UV-Therapie-Gruppe deutlich über dem Anteil in der sBFT-Gruppe (27 %). Dabei war auffällig, dass von diesen Therapieabbrechern mehr Patientinnen und Patienten in der UV-Therapie-Gruppe die Therapie auf eigenen Wunsch abgebrochen haben als in der sBFT-Gruppe (24 % vs. 11 %). Für die meisten Therapieabbrüche in der sBFT-Gruppe wurde am häufigsten „Sonstiges“ (52 %) als Grund angeführt. Dieser traf auch für 29 % der Therapieabbrüche in der UV-Therapie-Gruppe zu. In der Studie TOMESA\_2017 hat schon vor Therapiebeginn ein hoher Anteil von Teilnehmerinnen und Teilnehmern die Studie beendet, und zwar 20 % in der sBFT-Gruppe und 29 % in der UV-Therapie-Gruppe. Die Gründe für den Studienabbruch vor Beginn der Behandlung sind für TOMESA\_2017 nicht bekannt. Nach Beginn der Therapie brachen 27 % beziehungsweise 31 % (sBFT beziehungsweise UV-Therapie) der Patientinnen und Patienten die Studie ab. Insgesamt haben in der sBFT-Gruppe 42 % der Patientinnen und Patienten und in der UV-B-Gruppe 51 % der Patientinnen und Patienten keine vollständige Behandlung oder gar keine Behandlung erhalten.

Da sich ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf das Verzerrungspotenzial aller erhobenen Endpunkte niederschlägt, ergibt sich für alle berichteten Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial.

##### **4.4.1 Ergebnisse zum Gesamtüberleben**

Es lagen keine Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor. Somit kann für diesen Endpunkt keine Aussage zum Nutzen oder Schaden der sBFT im Vergleich zur UV-Therapie getroffen werden.

##### **4.4.2 Ergebnisse zum Hautzustand (einschließlich der Symptome)**

Die Ergebnisse zum Hautbeschwerdebild einschließlich der Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit sowie zur Hauterscheinungsfreiheit wurden unter dem gemeinsamen Endpunkt Hautzustand betrachtet. Diese Daten wurden in den Studien mittels des SCORAD-Scores erhoben.

Der SCORAD ist ein Instrument, welches zur Beurteilung der Erkrankungsschwere des atopischen Ekzems eingesetzt wird [10]. Die Punktzahl liegt zwischen 0 und 103. Je höher der Wert, desto schwerwiegender ist die Erkrankung. Das Instrument setzt sich aus 3 Komponenten zusammen, für die jeweils Punkte vergeben werden und aus denen anschließend ein Gesamtscore gebildet wird. Die 1. Komponente (A), das flächenhafte Ausmaß, wird durch die Ärztin oder den Arzt bestimmt und gibt den Anteil der betroffenen Hautoberfläche an. Die 2. Komponente (B), die Intensität der Hautveränderung, wird ebenfalls durch die Ärztin oder den Arzt bestimmt. Die zugrunde liegenden Kriterien sind Erythem, Ödem / Papelbildung, Nässen / Krustenbildung,

Hautabschürfung, Lichenifikation und Trockenheit an nicht befallenen Hautflächen. Für diese Hautveränderungen wird die Intensität bestimmt. Hierfür können Werte zwischen 0 und 3 vergeben werden (0 = abwesend, 1 = mild, 2 = moderat und 3 = schwerwiegend). Die 3. Komponente (C) sind die Angaben zu den Symptomen Juckreiz und Schlaflosigkeit. Die Patientin oder der Patient soll hier selbst auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) jeweils die mittlere Stärke der beiden Symptome innerhalb der letzten 3 Tage und Nächte angeben. Die 3 Komponenten gehen in unterschiedlicher Gewichtung in den Gesamtscore ein ( $A/5 + 7B/2 + C$ ).

Zum Endpunkt Hautzustand (einschließlich der Symptome) lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien vor. Die Ergebnisse enthalten nur Daten von Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Behandlung erhalten haben und für die nach Behandlungsbeginn ein beobachteter Wert für den primären Endpunkt erhoben wurde. Fehlende Werte von Therapieabbruchern wurden in den Studien mit der Last-Observation-carried-forward(LOCF)-Methode ersetzt. Bedingt durch die hohe Anzahl an Therapieabbrüchen wurden in den Studien entsprechend viele Werte (> 15 % in beiden Studienarmen) ersetzt. Es wurde angenommen, dass ohne eine geeignete Intervention keine Verbesserung auftritt und somit die Werte auf einem höheren Niveau bleiben.

## **Hautbeschwerdebild**

### ***SCORAD-Gesamtscore***

Zum SCORAD-Gesamtscore lagen Ergebnisse aus den Studien TOMESA\_2006 und TOMESA\_2017 vor. Die mittlere prozentuale Reduktion des SCORAD bei Therapieende gegenüber dem Studienbeginn wurde metaanalytisch zusammengefasst. Diese zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (standardisierte Mittelwertdifferenz [Hedges' g]: 0,58; 95 %-KI: [0,41; 0,76];  $p < 0,001$ ). Das 95 %-Konfidenzintervall liegt vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher wird der Effekt als klinisch relevant bewertet. Es liegt somit ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der sBFT auf Basis des SCORAD-Gesamtscores vor. In beiden Studien lagen auch Ergebnisse zum SCORAD-Gesamtscore nach 10 Behandlungen vor (ergänzend dargestellt).

### ***Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit***

Für die Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit lagen nur Daten aus der Studie TOMESA\_2017 vor.

Für das Symptom Juckreiz bestand zu Therapieende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Relevanzbewertung mittels standardisierter Mittelwertdifferenzen (Hedges' g: -0,70; 95 %-KI: [-0,92; -0,48]) ergab, dass dieser Effekt klinisch relevant ist. Es liegt somit ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der sBFT vor.

Für das Symptom Schlaflosigkeit bestand ebenfalls zu Therapieende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Relevanzbewertung mittels standardisierter Mittelwertdifferenzen (Hedges' g: -0,85; 95 %-KI: [-1,07; -0,63]) ergab, dass

dieser Effekt klinisch relevant ist. Es liegt somit ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der sBFT vor.

### **Hauterscheinungsfreiheit**

Zur Hauterscheinungsfreiheit wurden aus beiden Studien (TOMESA\_2006 und TOMESA\_2017) Ergebnisse zur Responderanalyse mit dem Kriterium Reduktion des SCORAD gegenüber dem SCORAD-Wert zu Studienbeginn um mehr als 75 % (SCORAD 75) herangezogen. Darüber hinaus lagen für die Studie TOMESA\_2017 auch Ergebnisse zur 100%igen Reduktion des SCORAD (SCORAD 100) vor (ergänzend dargestellt). Die Daten zum SCORAD 75 wurden metaanalytisch zusammengefasst. Nach Abschluss der Behandlungen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden (OR: 2,69; 95 %-KI: [1,79; 4,05];  $p < 0,001$ ). Daher liegt ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der sBFT vor.

### **Zusammenfassende Betrachtung**

Hinsichtlich des Hautbeschwerdebilds zeigte die Auswertung des SCORAD-Gesamtscores einen Hinweis auf einen Effekt zugunsten der sBFT und die Ergebnisse zu den Symptomen Juckreiz und Schlaflosigkeit jeweils einen Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der sBFT.

Hinsichtlich der Hauterscheinungsfreiheit zeigte die Auswertung der Responderanalyse zur 75%igen Reduktion des SCORAD einen Hinweis auf einen Effekt zugunsten der sBFT.

Insgesamt liegt für den Endpunkt Hautzustand (einschließlich der Symptome) unter Berücksichtigung der Effektaussagen für alle Teilendpunkte ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der sBFT im Vergleich zur alleinigen UV-Therapie vor.

#### **4.4.3 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen und möglichen Folgeschäden der Behandlung**

In beiden Studien wurden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen berichtet. In der Studie TOMESA\_2017 wurde nicht zwischen unerwünschten Ereignissen (UEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) unterschieden, obwohl dies vorab im Studienprotokoll so festgelegt worden war. Es wurde berichtet, dass insgesamt bei 21 Patientinnen und Patienten ein UE aufgetreten ist, davon bei 15 unter der sBFT und bei 6 unter der UV-B-Therapie. In TOMESA\_2006 wurden die UEs mittels des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und der Kodierung entsprechend berichtet. Die Ergebnisse wurden bereits im Abschlussbericht N04-04 [1] dargestellt. Hier zeigte die Auswertung der Gesamtrate der UEs und SUEs keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der sBFT und der UV-B-Therapie. Auch hinsichtlich der UEs, die der System Organ Class (SOC) „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ zugeordnet wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Auswertung zu den Preferred Terms (PTs) Erythem und Lichtdermatose kam zu

demselben Ergebnis. In der Studie wurde keine Zunahme melanozytärer Nävi während der Behandlungsphase beobachtet.

Insgesamt blieb unklar, ob die unerwünschten Ereignisse in TOMESA\_2017 systematisch erhoben und vollständig berichtet wurden: Im Vergleich zu TOMESA\_2006 traten wenige UEs auf und es erfolgte keine Unterscheidung zwischen UEs und SUEs, so wie es im Studienprotokoll beschrieben war. Aufgrund der Unsicherheiten waren die Ergebnisse zu den UEs nicht verwertbar. Darüber hinaus war keine Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen aus TOMESA\_2006 gegeben. Die Erfassung der UEs erfolgte nur an 2 anstatt an 6 Untersuchungszeitpunkten. Zudem erfolgte keine Auswertung gemäß dem MedDRA. Auf Basis des Abschlussberichts N04-04 [1] wurde für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen und mögliche Folgeschäden kein Anhaltspunkt für einen Schaden der sBFT im Vergleich zur UV-Therapie abgeleitet.

#### **4.4.4 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen nur Daten aus der Studie TOMESA\_2006 vor. Da im Vergleich zum Abschlussbericht N04-04 [1] keine weiteren Ergebnisse darüber hinaus zu diesem Endpunkt vorlagen, wurde auf eine erneute Ergebnisdarstellung verzichtet. Die Auswertungen im Abschlussbericht N04-04 zu den 3 Lebensqualitätsinstrumenten Freiburger Lebensqualitäts-Assessment für chronische Hauterkrankungen (FLQA-d), Sickness Impact Profile (SIP) und allgemeine Einschätzung des Gesundheitszustands (mittels Rating-Scale) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zum Abschluss der Behandlung. Auf Basis des Abschlussberichts N04-04 [1] wurde für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der sBFT im Vergleich zur UV-Therapie abgeleitet.

#### **4.4.5 Ergebnisse zur Arbeits- / Berufsfähigkeit und zu sonstigen Aktivitäten des täglichen Lebens**

Es lagen keine Ergebnisse zur Arbeits- / Berufsfähigkeit und zu sonstigen Aktivitäten des täglichen Lebens vor. Somit kann für diesen Endpunkt keine Aussage zum Nutzen oder Schaden der sBFT im Vergleich zur UV-Therapie getroffen werden.

#### **4.4.6 Ergebnisse zu psychosozialen Effekten**

Es lagen keine Ergebnisse zu psychosozialen Effekten vor. Somit kann für diesen Endpunkt keine Aussage zum Nutzen oder Schaden der sBFT im Vergleich zur UV-Therapie getroffen werden.

#### **4.4.7 Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand**

Es lagen keine Ergebnisse zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand vor. Somit kann für diesen Endpunkt keine Aussage zum Effekt der sBFT im Vergleich zur UV-Therapie getroffen werden.

#### 4.5 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 2 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

In Tabelle 2 sind zuerst die einzelnen Effektaussagen für die Teilendpunkte zum Hautzustand (einschließlich der Symptome) abgebildet sowie die Effekte zu den Endpunkten unerwünschte Wirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die ausschließlich auf den Ergebnissen der Studie TOMESA\_2006 beruhen. Darunter sind die Nutzaussagen für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte zu finden. Wenn nur Daten aus der Studie TOMESA\_2006 herangezogen wurden, wurden die Aussagen zu den Effekten und zum Nutzen oder Schaden auf Basis des Abschlussberichts N04-04 getroffen und in die Landkarte der Beleglage übertragen. Dabei wurden die Aussagen entsprechend den aktuellen Methoden formuliert.

Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Mortalität	Morbidity				Unerwünschte Wirkungen und mögliche Folgeschäden der Behandlung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Arbeits- / Berufsfähigkeit und sonstige Aktivitäten des täglichen Lebens	Psychosoziale Effekte
Gesamtüberleben	Hautzustand (einschließlich der Symptome)							
	Hautbeschwerdebild			Hauterscheinungsfreiheit				
	SCORAD-Gesamtscore	Juckreiz (VAS, SCORAD)	Schlaflosigkeit (VAS, SCORAD)	Reduktion des SCORAD um mindestens 75 %				
-	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>b</sup>	↑ <sup>b</sup>	↑ <sup>a</sup>	↔ <sup>c</sup>	↔ <sup>d</sup>	-	-
-	↑				↔	↔	-	-

a: metaanalytische Zusammenfassung der Studien TOMESA\_2006 und TOMESA\_2017  
b: Ergebnisse liegen ausschließlich aus der Studie TOMESA\_2017 vor.  
c: Die Ergebnisse aus der Studie TOMESA\_2017 waren nicht verwertbar.  
d: Ergebnisse liegen ausschließlich aus der Studie TOMESA\_2006 vor.  
↑: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der sBFT  
↔: kein statistisch signifikanter Unterschied  
↑: Hinweis auf einen (höheren) Nutzen der sBFT im Vergleich zur alleinigen UV-Therapie  
↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg  
-: keine Daten berichtet  
sBFT: synchrone Balneofototherapie; SCORAD: Severity Scoring of Atopic Dermatitis; UV: Ultraviolettstrahlung; VAS: visuelle Analogskala

Zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand wurden keine Daten berichtet.

## 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

### **Keine neuen (verwertbaren) Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zu UEs und zum Follow-up**

Die Studie TOMESA\_2006 war die einzige Studie, die in den Abschlussbericht N04-04 [1] zur synchronen Balneofototherapie für die Indikation atopisches Ekzem eingeschlossen wurde. In die vorliegende Nutzenbewertung wurde darüber hinaus die Studie TOMESA\_2017 eingeschlossen. Diese gilt als direkte Folgestudie der Studie TOMESA\_2006. Im Unterschied zur 1. Studie sind nach Angaben der Autoren viele Dokumentations- und Evaluierungspflichten weggefallen, da diese für die Bewertung nicht von Bedeutung gewesen seien [8]. Darunter werden die Lebensqualitätsmessung, die SCORAD-Erhebungen an den Tagen 15, 20, 25 und 30 sowie die 6-monatige Follow-up-Phase genannt. Die Studie sollte „den überlegenen Nutzen der sBPT gegenüber der alleinigen Strahlentherapie weiter [...] untermauern“ [8]. Die Ergebnisse dieser Studie stützen sich dabei allein auf die Auswertung der Daten zum SCORAD.

Es ist zu erwarten, dass sich eine patientenrelevante Verbesserung des Hautzustandes auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt und somit die Ergebnisse des SCORAD stützt. In der Studie TOMESA\_2006 konnte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zum Abschluss der Behandlung gezeigt werden. Um den Nutzen der sBFT zu untermauern, wären daher auch neue Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität förderlich gewesen.

Neben den fehlenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität kommt hinzu, dass die Ergebnisse zu den UEs in der Studie TOMESA\_2017 nicht verwertbar waren. Es blieb unklar, ob die unerwünschten Ereignisse vollständig erfasst und berichtet wurden. Es wird vermutet, dass sich die geringe Anzahl der Untersuchungen auf die Angaben zu den UEs ausgewirkt hat. Auffällig ist, dass in der Studie TOMESA\_2017 deutlich weniger UEs aufgetreten sind als in TOMESA\_2006, obwohl hier deutlich mehr Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. Es wäre denkbar, dass in TOMESA\_2017 zu Behandlungsende weniger UEs berichtet wurden, da der zeitliche Abstand zwischen der 10. und 35. Behandlung zu groß war, sodass UEs schon wieder abgeklungen waren und den Patientinnen und Patienten nicht mehr präsent waren oder unbedeutend erschienen. Es fehlte außerdem eine Einteilung in schwerwiegende UEs, obwohl diese vorab im Studienprotokoll festgelegt worden war. Aufgrund der Ergebnisdarstellung ist eine systematische Erhebung der UEs, wie sie in TOMESA\_2006 stattgefunden hat, fraglich.

Grundsätzlich sind auch Ergebnisse zur Nachhaltigkeit der Behandlungen wünschenswert. Im Abschlussbericht N04-04 wurden die Follow-up-Ergebnisse der Studie TOMESA\_2006 als nicht interpretierbar beurteilt. Dies lag an der großen Anzahl von Patientinnen und Patienten, die nach Studienende eine Behandlung des atopischen Ekzems erhalten haben, die nicht ihrer zugeteilten Intervention entsprach, und dem hohen Anteil fehlender Werte. In der Studie TOMESA\_2017 wurde auf ein Follow-up verzichtet. Ein Follow-up könnte zeigen, ob die

Effekte auch nach Beendigung der Behandlung noch bestehen bleiben und somit auch langfristig ein Vorteil für die sBFT besteht.

### **Viele Protokollverletzungen und hohe Therapieabbruchraten**

Hinsichtlich der Studienqualität wurde für die Studie TOMESA\_2006 im Abschlussbericht N04-04 [1] schon darauf eingegangen, dass es viele schwere („major“) Protokollverletzungen gab. Der häufigste Grund dafür war, dass weniger als 3 Behandlungen pro Woche erfolgten. Der Anteil war in der sBFT-Gruppe größer als in der UV-Therapie-Gruppe (64,8 % vs. 52,8 %). Außerdem waren die Therapieabbruchraten in beiden Gruppen sehr hoch. Ein Abbruch der Behandlung auf Wunsch der Patientin oder des Patienten war unter der UV-Therapie signifikant häufiger als unter der sBFT (24 % beziehungsweise 11 % der Patientinnen und Patienten;  $p = 0,047$ , jeweils exakter Fisher-Test). Es wurde vermutet, dass hier ein Enttäuschungseffekt vorliegt, begründet durch die Zuteilung zur alleinigen UV-Therapie.

Wie bereits beschrieben, waren die Therapieabbruchraten in TOMESA\_2017 ebenfalls sehr hoch in beiden Behandlungsgruppen. Am häufigsten wurden für den Therapieabbruch in beiden Studienarmen Zeitgründe genannt (24 % unter sBFT beziehungsweise 26 % unter UV-Therapie). Für 27 % beziehungsweise 32 % der Therapieabbrüche (sBFT beziehungsweise UV-Therapie) waren die Gründe unbekannt. Ob in der Studie die Protokollverletzungen vergleichbar waren mit denen aus TOMESA\_2006, kann nicht beurteilt werden, da hierzu nichts berichtet wurde. Die hohen Therapieabbruchraten aus Zeitgründen lassen letztendlich Zweifel aufkommen, ob eine Frequenz von 3 bis 5 Behandlungen in der Woche in der Regelversorgung praktisch realisierbar ist.

### **Publication Bias**

Für den Bericht N04-04 erfolgte keine Suche in Studienregistern. Daher wurden für den vorliegenden Bericht die Studienregister ohne zeitliche Einschränkung durchsucht, um einen möglichen Publication Bias zu erkennen. Dabei konnten für die beiden TOMESA-Studien keine Studienregistereinträge identifiziert werden. Für beide Studien standen das Studienprotokoll und der Abschlussbericht zur Verfügung. Die Ergebnisse der Studie TOMESA\_2006 wurden von Heinlin et al. publiziert. Die Publikation der Folgestudie (TOMESA\_2017) in einer Fachzeitschrift steht aber noch aus.

Insgesamt geben die vorliegenden Daten keine Hinweise darauf, dass ein Publication Bias vorliegt. Neben der noch ausstehenden Publikation der Ergebnisse aus der TOMESA\_2017-Studie ist jedoch kritisch anzumerken, dass keine der beiden eingeschlossenen Studien in einem Studienregister registriert wurde. Dies entspricht nicht dem wissenschaftlichen Standard, wie er u. a. von dem International Committee of Medical Journal Editors gefordert wird [11].



## 6 Fazit

Zur Bewertung der synchronen Balneofototherapie im Vergleich zur UV-Therapie ohne gleichzeitige Anwendung einer Badebehandlung beim atopischen Ekzem wurden 2 Studien aus Deutschland eingeschlossen, TOMESA\_2006 und TOMESA\_2017. Die Studie TOMESA\_2006 lag bereits zum Abschlussbericht N04-04 vor.

Für den Endpunkt Hautzustand (einschließlich der Symptome) ergab sich auf Basis von Ergebnissen aus beiden Studien ein Hinweis auf einen höheren Nutzen einer synchronen Balneofototherapie gegenüber einer alleinigen UV-Therapie.

Zu unerwünschten Wirkungen und möglichen Folgeschäden sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten nur Daten aus der Studie TOMESA\_2006 herangezogen werden. Für diese Endpunkte lag kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden vor.

Zusammenfassend liegt ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der synchronen Balneofototherapie gegenüber der alleinigen UV-Therapie beim atopischen Ekzem vor.

## **Details des Berichts**

### **A1 Projektverlauf**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04.05.2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der synchronen Balneofototherapie bei atopischem Ekzem beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden keine externen Sachverständigen eingebunden.

Auf Basis der Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

## **A2 Details der Methoden**

Bei dieser Bewertung handelt es sich um eine Aktualisierung der in 2004 begonnenen und 2006 veröffentlichten Bewertung zur Balneofototherapie [1]. Somit fanden die grundlegenden dort eingesetzten Methoden hier Berücksichtigung. Da sich die Allgemeinen Methoden des IQWiG weiterentwickelt haben [12], waren einzelne Anpassungen erforderlich. Im Folgenden werden die zum Einsatz gekommenen Methoden beschrieben.

### **A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **A2.1.1 Population**

In die Bewertung wurden Studien mit Patientinnen und Patienten mit atopischem Ekzem (Neurodermitis) aufgenommen.

#### **A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention war die UV-Therapie mit synchroner Solebadebehandlung (synchrone Balneofototherapie).

Damit die gleichzeitige Anwendung der Badebehandlung bewertet werden konnte, durfte sich die Vergleichsintervention nur hinsichtlich des Badens von der Prüfintervention unterscheiden. Somit wurde die Vergleichsintervention eingeschränkt auf die alleinige UV-Therapie ohne gleichzeitige Anwendung einer Badebehandlung.

#### **A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität, insbesondere
  - Hautbeschwerdebild (einschließlich des Erscheinungsbildes und der Symptome),
  - Hauterscheinungsfreiheit,
- unerwünschte Wirkungen und mögliche Folgeschäden der Behandlung, zum Beispiel Lichtschäden der Haut,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- Arbeits- / Berufsfähigkeit und sonstige Aktivitäten des täglichen Lebens,
- psychosoziale Effekte.

Ergänzend wurde der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand der Patientinnen und Patienten bei der Behandlung betrachtet. Ein (höherer) Nutzen konnte sich allein auf Basis dieses Endpunkts jedoch nicht ergeben.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

#### A2.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3 genannten Endpunkte war eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht flossen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

#### A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

#### A2.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen mussten, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patientinnen und Patienten mit atopischem Ekzem (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit UV-Therapie mit synchroner Solebadebehandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: UV-Therapie ohne gleichzeitige Anwendung einer Badebehandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien wie in Abschnitt A2.1.4 formuliert
E6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [13] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials	

#### A2.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei

denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt waren, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

## **A2.2 Umfassende Informationsbeschaffung**

### **A2.2.1 Primäre Informationsquellen**

#### **A2.2.1.1 Bibliografische Datenbanken**

Die systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews und Health Technology Assessment Database.

Die bibliografische Recherche knüpfte an diejenige der vorangegangenen Nutzenbewertung N04-04 an. Der Recherchezeitraum für die vorliegende Bewertung wurde auf den Zeitraum seit der letzten bibliografischen Recherche (Datum der damaligen Recherche: 16.03.2006) eingeschränkt.

#### **A2.2.1.2 Studienregister**

Die folgenden Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal,
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register.

### **A2.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen beziehungsweise Suchtechniken berücksichtigt.

#### **A2.2.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente**

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Dokumente wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

#### **A2.2.2.2 Weitere Suchtechniken**

Systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

### **A2.2.2.3 Autorenanfragen**

Es wurden Anfragen an Autorinnen und Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren.

### **A2.2.2.4 In die Nutzenbewertung N04-04 eingeschlossene Dokumente**

Die im Rahmen der Nutzenbewertung N04-04 eingeschlossenen Dokumente zur Intervention bezüglich der synchronen Balneofototherapie wurden hinsichtlich relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

## **A2.2.3 Selektion relevanter Studien**

### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Das vorliegende Projekt ist Teil einer Studie, in der die Effizienz der Studienselktion untersucht wurde [4]. Dabei erfolgten beide Schritte durch 3 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander in 3 verschiedenen Screening-tools. Die Ergebnisse der Selektion wurden nach der Volltextbewertung zusammengefasst.

### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen**

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von 2 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von einer Reviewerin oder einem Reviewer auf Studien gesichtet, die oder der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertete; eine 2. Reviewerin oder ein 2. Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- identifizierte systematische Übersichten

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

## **A2.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hing stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab.

Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnis-sicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wurde für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

#### **A: Endpunktübergreifende Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

#### **B: Endpunktspezifische Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wurde anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. Falls diese Einstufung als hoch erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt auch als hoch bewertet. Ansonsten fanden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als hoch führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

## **A2.4 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

### **A2.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen wurden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies traf insbesondere zu, wenn viele Patientinnen und Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse flossen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basierten, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt wurden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [14].

Ausnahmen von dieser Regel wurden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [15].

Die Ergebnisse wurden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

### **A2.4.2 Metaanalysen**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Für Metaanalysen wurden im Fall von mindestens 5 Studien Modelle mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [16] eingesetzt. Eine mögliche Heterogenität wurde dabei anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [17] geschätzt. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,05$  für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurde nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Außerdem wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.4.5). Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wurden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Ansonsten erfolgte nur eine qualitative



Zusammenfassung. In bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung hätten Alternativen wie z. B. bayessche Verfahren, generalisierte lineare Modelle eingesetzt werden können. Bei binären Daten wäre insbesondere das Beta-Binomial-Modell infrage gekommen [18].

### A2.4.3 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage hinsichtlich des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtete sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit war abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup>		
				deutlich	mäßig	nein
qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

### A2.4.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bildeten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der

Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgten unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wurde.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufte Effekt konnte zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wurde.

#### **A2.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussten, untersucht. Dies konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.4.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren wurden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgten eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasste und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Hauttyp.

Hätten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, hätten diese ebenfalls begründet einbezogen werden können.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise hätte der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden können.

### A3 Details der Ergebnisse

#### A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung

##### A3.1.1 In die IQWiG-Nutzenbewertung N04-04 eingeschlossene Dokumente

Die in den Abschlussbericht N04-04 für die synchrone Balneofototherapie bei atopischem Ekzem eingeschlossene Studie wurde auch in diesen Rapid Report eingeschlossen.

Tabelle 5: In der IQWiG-Nutzenbewertung N04-04 identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
TOMESA_2006	Studienprotokoll „Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis der Wirksamkeit der synchronen Balneo-Phototherapie (TOMESA) bei Patienten mit atopischem Ekzem“ [5] Abschlussbericht „Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis der Wirksamkeit der synchronen Balneo-Phototherapie (TOMESA) bei Patienten mit atopischem Ekzem“ [6]

#### A3.1.2 Primäre Informationsquellen

##### A3.1.2.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 30.05.2018 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

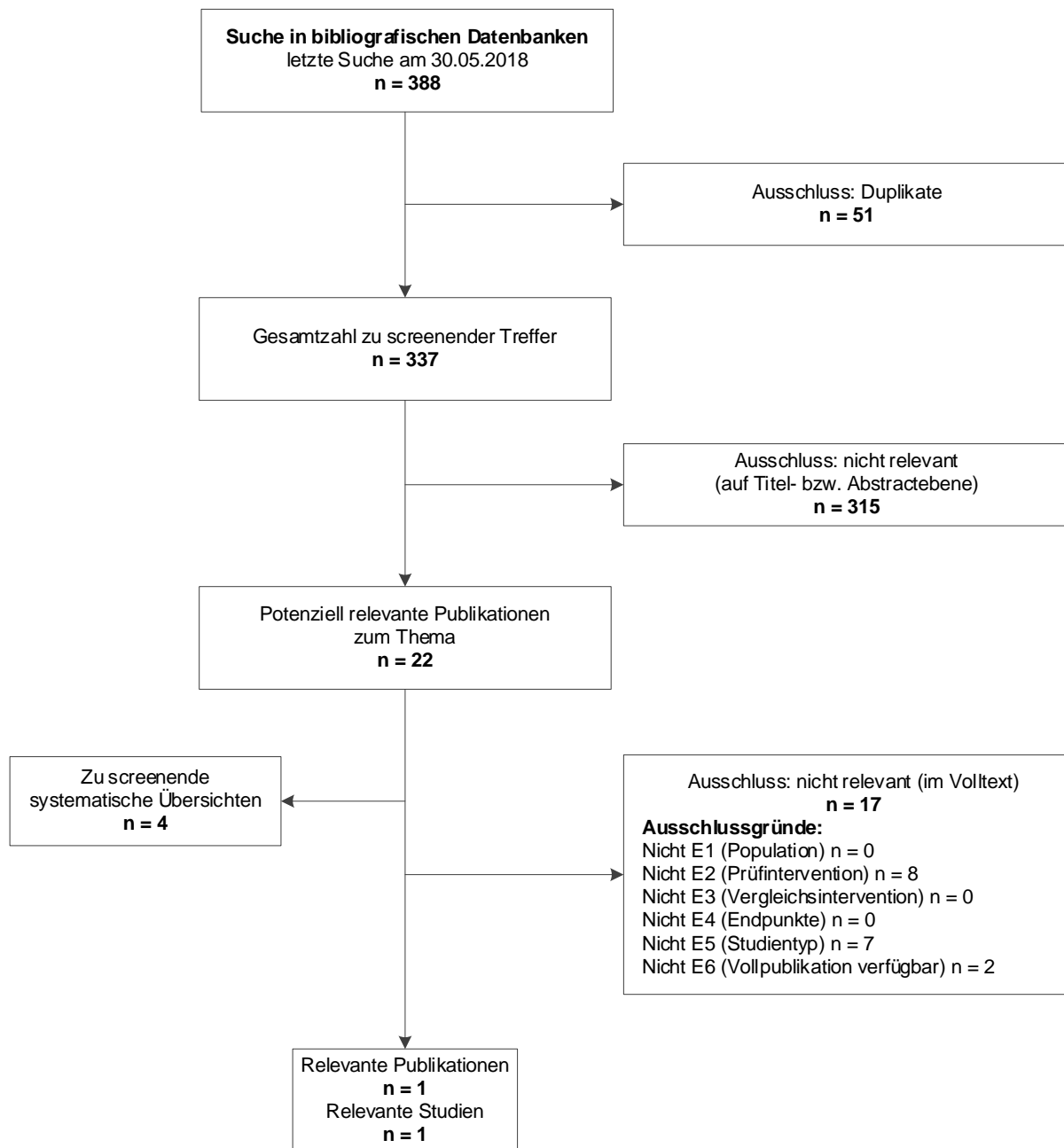


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

### A3.1.2.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 12.06.2018 statt.

### A3.1.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

#### A3.1.3.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Mit der Beauftragung wurden durch den G-BA Dokumente zu relevanten Studien übermittelt. Sponsor der Studien war die Arbeitsgemeinschaft der Krankenkassenverbände in Bayern.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt (Tabelle 6):

Tabelle 6: Vom G-BA übermittelte Dokumente zu relevanten Studien

Studie	Dokumente [Zitat]
TOMESA_2006	Studienprotokoll „Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis der Wirksamkeit der synchronen Balneo-Fototherapie (TOMESA) bei Patienten mit atopischem Ekzem“ [5] Abschlussbericht „Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis der Wirksamkeit der synchronen Balneo-Fototherapie (TOMESA) bei Patienten mit atopischem Ekzem“ [6]
TOMESA_2017	Studienprotokoll „Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis des Zusatznutzens der synchronen Balneo-Fototherapie (TOMESA) bei Patienten mit atopischem Ekzem (Neurodermitis)“ [9] Abschlussbericht „Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis des Zusatznutzens der synchronen Balneo-Fototherapie bei Patienten mit atopischem Ekzem (Neurodermitis)“ [8]

Zusätzlich wurden aus dem Einschätzungsverfahren des G-BA Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4. Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

#### A3.1.3.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.2. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

### A3.1.3.3 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 7). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 7: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
TOMESA_2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ finale Version des Abschlussberichts</li> <li>▪ separate Ergebnisse für die Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz</li> <li>▪ Auswertungen zum SCORAD 100</li> <li>▪ Bericht zur Wirtschaftlichkeit der Behandlungen, wie im Studienprotokoll beschrieben</li> <li>▪ statistischer Analyseplan</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die finale Version des Abschlussberichts wurde übermittelt.</li> <li>▪ Die Daten aus der Studie sind nicht mehr zugänglich.</li> <li>▪ Die Daten aus der Studie sind nicht mehr zugänglich.</li> <li>▪ Ein separater Bericht zur Wirtschaftlichkeit wurde nicht erstellt.</li> <li>▪ Es wurde kein statistischer Analyseplan übermittelt.</li> </ul>
TOMESA_2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ separate Ergebnisse für die Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz</li> <li>▪ Auswertungen zum SCORAD 100</li> <li>▪ Behandlungsverlauf</li> <li>▪ Vorgehen zum Umgang mit fehlenden Werten</li> <li>▪ Gründe für Studienabbruch vor Beginn der Behandlung</li> <li>▪ statistischer Analyseplan</li> <li>▪ Fragen zur Auswertung der UEs</li> <li>▪ Auswertung der UEs gemäß MedDRA-Codierung</li> <li>▪ mittlerer prozentualer Rückgang des SCORAD nach 10 Behandlungstagen</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es wurden separate Ergebnisse für die beiden Symptome übermittelt.</li> <li>▪ Die Ergebnisse wurden übermittelt.</li> <li>▪ Ein Flowchart zum Behandlungsverlauf wurde übermittelt.</li> <li>▪ Bei der Anwendung der LOCF-Methode wurde immer der SCORAD-Wert vom Behandlungstag 10 imputiert.</li> <li>▪ Die Gründe für den Studienabbruch vor Beginn der Behandlung sind nicht bekannt.</li> <li>▪ Ein statistischer Analyseplan ist nicht vorhanden. Hinweis auf Biometrieteil im Studienprotokoll</li> <li>▪ Bei der Anzahl der unerwünschten Ereignisse handelt es sich um 21 unerwünschte Ereignisse, die bei 21 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.</li> <li>▪ MedDRA-codierte Daten zu unerwünschten Ereignissen liegen nicht vor.</li> <li>▪ Die Ergebnisse wurden übermittelt.</li> </ul>
<p>LOCF: Last Observation carried forward; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SCORAD: Severity Scoring of Atopic Dermatitis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>			

### A3.1.4 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 2 relevante Studien (5 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 8). Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. 1 dieser Studien konnte nur in nicht öffentlichen Quellen identifiziert werden.

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern	Weitere relevante Dokumente
TOMESA_2006	ja [7]	nein	Studienprotokoll [5] <sup>a</sup> Abschlussbericht [6] <sup>a</sup>
TOMESA_2017	nein	nein	Studienprotokoll [9] Abschlussbericht [8]

a: Das Dokument lag für das Projekt N04-04 vor und wurde erneut eingereicht.

### A3.1.5 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Durch die Informationsbeschaffung wurden keine Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse identifiziert.

## A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

### A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Details der eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 9 bis Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventions- dauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
TOMESA_ 2006	RCT, multizent- risch, parallel	180 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 90 (Interven- tionsgruppe)</li> <li>▪ 90 (Kontroll- gruppe)</li> </ul>	sBFT: synchrone Balneofototherapie mit Bad in 10%iger Totes- Meer-Salz-Sole und Bestrahlung mit UV-B 311 nm (steigende Bade- / Bestrahlungsdauer während der Therapie entsprechend dem Hauttyp der Patientin oder des Patienten)	UV-Therapie: alleinige Fototherapie mit UV-B 311 nm	Deutschland, Bayern, 27 Studienzentren (11/2001–09/2004)	bis zu 35 Behandlungen über 12 Wochen; Follow-up 1 und 6 Monate nach der Behandlung	<b>primär:</b> Hautzustand (relative Verbesserung des SCORAD-Scores zwischen dem Einschlussstag und dem Ende der Therapie am 35. Behandlungstag oder bei Clearance) <b>sekundär:</b> Freiburger Lebensqualitäts- Assessment, Sickness Impact Profile, Gesundheitszustand mittels Rating-Scale, unerwünschte Ereignisse, melanozytäre Nävi
TOMESA_ 2017	RCT, multizent- risch, parallel	552 <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 362 (Interven- tionsgruppe)</li> <li>▪ 166 (Kontroll- gruppe)</li> </ul>	sBFT: synchrone Balneofototherapie mit Bad in 10%iger Totes- Meer-Salz-Sole und Bestrahlung mit UV-B 311 nm (steigende Bade- / Bestrahlungsdauer während der Therapie entsprechend dem Hauttyp der Patientin oder des Patienten)	UV-Therapie: alleinige Fototherapie mit UV-B 311 nm	Deutschland, Bayern (04/2010–07/2013)	maximal 35 Behandlungen in 12 Wochen	<b>primär:</b> Hautzustand (relative Verbesserung des SCORAD-Scores zwischen dem Einschlussstag und dem Ende der Therapie am 35. Behandlungstag oder bei Clearance) <b>sekundär:</b> unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)



## Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: 12 Patientinnen und Patienten wurden aus unbekanntem Gründen doppelt randomisiert. Daher wurden die 24 Datensätze der jeweiligen Patientinnen und Patienten ausgeschlossen.

nm: Nanometer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sBFT: synchrone Balneofototherapie; SCORAD: Severity Scoring of Atopic Dermatitis;  
UV: Ultraviolettstrahlung

Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
TOMESA_2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit atopischem Ekzem (SCORAD &gt; 35 bei Behandlungsbeginn)</li> <li>▪ Alter ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Kaukasier</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bekannte Unverträglichkeiten gegen Bestandteile der Test- oder Referenzbehandlung</li> <li>▪ Erosionen, Ulzera, virale oder bakterielle Superinfektionen</li> <li>▪ schwere internistische Begleiterkrankungen</li> <li>▪ maligne Hauttumoren aktuell oder in der Anamnese (malignes Melanom, Basaliom, spinozelluläres Karzinom)</li> <li>▪ Verletzung der Wash-out-Phasen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ topische Medikation (außer wirkstofffreien Pflegecremes): 1 Woche</li> <li>▫ systemische Medikation: 4 Wochen</li> <li>▫ UV-Therapie: 1 Monat<sup>a</sup></li> </ul> </li> </ul>
TOMESA_2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit atopischem Ekzem (SCORAD &gt; 35 bei Behandlungsbeginn)</li> <li>▪ Alter ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Kaukasier</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bekannte Unverträglichkeiten gegen Bestandteile der Prüf- oder Vergleichsintervention</li> <li>▪ Erosionen, Ulzera, virale oder bakterielle Superinfektionen</li> <li>▪ schwere internistische Begleiterkrankungen</li> <li>▪ maligne Hauttumoren aktuell oder in der Anamnese (malignes Melanom, Basaliom, spinozelluläres Karzinom)</li> <li>▪ Verletzung der Wash-out-Phasen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ topische Medikation (außer wirkstofffreien Pflegecremes): 1 Woche</li> <li>▫ systemische Medikation: 4 Wochen</li> <li>▫ UV-Therapie: 1 Monat</li> </ul> </li> </ul>
<p>a: Die Dauer der Wash-out-Phase für die UV-Therapie wurde während der Studie geändert von 4 auf 1 Monat. SCORAD: Severity Scoring of Atopic Dermatitis; UV: Ultraviolettstrahlung</p>		

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
TOMESA_2006	<p>sBFT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gleichzeitige Anwendung einer Sole-Balneoetherapie mit 10%iger Totes-Meer-Salzlösung und einer Fototherapie mit UV-B 311 nm</li> <li>▪ Drehung nach computeranimierter Aufforderung in Abhängigkeit von Bestrahlungsdauer (bis 15 Minuten 4 Wendezyklen, ab 16 Minuten 8 Wendezyklen)</li> <li>▪ Hauttypenabhängige Badedauer und Bestrahlungsdosis mit Steigerung im Therapieverlauf. Es wird unterschieden zwischen Hauttyp I, II und III–V.</li> <li>▪ maximal 35 Behandlungen</li> <li>▪ mittlere UV-Dosis über den gesamten Behandlungszeitraum: 1,28 J/cm<sup>2</sup></li> <li>▪ durchschnittliche Bestrahlungsdauer 11,11 Minuten</li> </ul>	<p>UV-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alleinige Fototherapie mit UV-B 311 nm</li> <li>▪ Drehung nach computeranimierter Aufforderung in Abhängigkeit von Bestrahlungsdauer (bis 15 Minuten 4 Wendezyklen, ab 16 Minuten 8 Wendezyklen)</li> <li>▪ Hauttypenabhängige Bestrahlungsdosis mit Steigerung im Therapieverlauf. Es wird unterschieden zwischen Hauttyp I, II und III–V.</li> <li>▪ maximal 35 Behandlungen</li> <li>▪ mittlere UV-Dosis über den gesamten Behandlungszeitraum: 1,32 J/cm<sup>2</sup></li> <li>▪ durchschnittliche Bestrahlungsdauer 11,18 Minuten</li> </ul>	<p>Verbotene Begleittherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ topische Medikation</li> <li>▪ (außer wirkstofffreien Pflegecremes): 1 Woche vor oder während der Studie</li> <li>▪ UV-Therapie<sup>a</sup>: 1 Monat vor oder während der Studie</li> <li>▪ indikationsspezifische systemische Medikation: 4 Wochen vor oder während der Studie</li> </ul> <p>Erlaubte Begleittherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wirkstofffreie Pflegecremes</li> <li>▪ nach Abschluss der Behandlung bis zum Ende des Follow-ups keine Einschränkung hinsichtlich Begleittherapie</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
TOMESA_2017	<p>sBFT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gleichzeitige Anwendung einer Sole-Balneoetherapie mit einer 10%igen Totes-Meer-Salzlösung und einer Fototherapie mit UV-B 311 nm</li> <li>▪ Drehung nach computeranimierter Aufforderung abhängig von Bestrahlungsdauer (bis 15 Minuten 4 Wendezyklen, ab 16 Minuten 8 Wendezyklen)</li> <li>▪ Hauttypenabhängige Strahlendosis sowie Bade- und Bestrahlungsdauer. Es wird unterschieden zwischen Hauttyp I, II und III–V.</li> <li>▪ Im Verlauf der Behandlungen findet eine Dosissteigerung in Bezug auf die Strahlendosis statt.</li> <li>▪ Die Badezeit vor Bestrahlungsbeginn beträgt 4 Minuten.</li> <li>▪ Behandlungen 3- bis 5-mal wöchentlich</li> <li>▪ maximal 35 Behandlungen</li> </ul>	<p>UV-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alleinige Fototherapie mit UV-B 311 nm</li> <li>▪ Die Strahlenquelle entspricht der bei einer sBFT (Liegeflächen werden auf die Badewannen gelegt).</li> <li>▪ Drehung nach computeranimierter Aufforderung abhängig von Bestrahlungsdauer (bis 15 Minuten 4 Wendezyklen, ab 16 Minuten 8 Wendezyklen)</li> <li>▪ Hauttypenabhängige Strahlendosis sowie Bestrahlungsdauer. Es wird unterschieden zwischen Hauttyp I, II und III–V.</li> <li>▪ Im Verlauf der Behandlungen findet eine Dosissteigerung in Bezug auf die Strahlendosis statt.</li> <li>▪ Behandlungen 3- bis 5-mal wöchentlich</li> <li>▪ maximal 35 Behandlungen</li> </ul>	<p>Verbotene Begleittherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ topische Medikation (außer wirkstofffreien Pflegecremes): 1 Woche vor oder während der Studie</li> <li>▪ UV-Therapie: 1 Monat vor oder während der Studie</li> <li>▪ indikationsspezifische systemische Medikation: 4 Wochen vor oder während der Studie</li> </ul> <p>Erlaubte Begleittherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wirkstofffreie Pflegecremes</li> </ul>
<p>a: Die Dauer der Wash-out-Phase für die UV-Therapie wurde während der Studie geändert von 4 auf 1 Monat. J: Joule; nm: Nanometer; sBFT: synchrone Balneofototherapie; UV: Ultraviolettstrahlung</p>			

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Hautzustand zu Behandlungsbeginn [SCORAD] Median (Min–Max)	Hauttypen n (%)	Abbruch vor Therapie n (%)	Abbruch während der Therapie n (%)	Studienabbrecher n (%)
<b>TOMESA_2006</b>								
sBFT	90	43 (17)	70 / 30	60 (38–107 <sup>a</sup> )	I: 3 (3) II: 36 (41) III: 38 (43) IV: 10 (11) V: 1 (1) unbekannt: 2 (2) <sup>b</sup>	2 (2) <sup>b</sup>	24 <sup>c</sup> (27) <sup>b</sup>	26 <sup>d</sup> (29) <sup>b</sup>
UV-Therapie	90	40 (17)	56 / 44	60 (37–92)	I: 9 (10) II: 45 (51) III: 27 (30) IV: 8 (9) V: 0 (0) unbekannt: 1 (1) <sup>b</sup>	1 (1) <sup>b</sup>	32 <sup>e</sup> (36) <sup>b</sup>	33 <sup>d</sup> (37) <sup>b</sup>
<b>TOMESA_2017</b>								
sBFT	362	51 (18–86) <sup>f</sup>	55 / 45 <sup>b</sup>	66 (35–98)	I: 9 (3) II: 248 (69) III: 97 (27) IV: 7 (2) V: 1 (<1)	74 (20) <sup>b</sup>	79 <sup>g</sup> (27) <sup>b</sup>	153 (42) <sup>b</sup>
UV-Therapie	166	49 (18–86) <sup>f</sup>	61 / 39 <sup>b</sup>	68 (36–94)	I: 6 (4) II: 118 (71) III: 41 (25) IV: 1 (1) V: 0 (0)	48 (29) <sup>b</sup>	36 <sup>h</sup> (31) <sup>b</sup>	84 (51) <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

a: Der SCORAD-Score kann maximal 103 betragen. Ein Wert zwischen 100 und 103 wird für plausibel gehalten.  
b: eigene Berechnungen  
c: bezogen auf 88 Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Behandlung erhalten haben  
d: Studienabbrecher zum Abschluss der Behandlung, Follow-up wurde nicht mitberücksichtigt  
e: bezogen auf 89 Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Behandlung erhalten haben  
f: Median (Min–Max)  
g: bezogen auf 288 Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Behandlung erhalten haben  
h: bezogen auf 118 Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Behandlung erhalten haben  
m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; sBFT: synchrone Balneofototherapie; SCORAD: Severity Scoring of Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; UV: Ultraviolettstrahlung; w: weiblich

### A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in Tabelle 13 dargestellt. In beiden Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und infolgedessen auch das aller erhobenen Endpunkte als hoch bewertet. Eine Verblindung der Patientinnen und Patienten sowie der behandelnden Personen war in den Studien aufgrund der gewählten Prüf- und Vergleichsintervention nicht möglich.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene / endpunktübergreifend

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
TOMESA_2006	ja	ja	nein	nein	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
TOMESA_2017	ja	ja	nein	nein	ja	nein <sup>b</sup>	hoch

a: unterschiedlich hohe Therapieabbruchraten in beiden Studienarmen (27 % sBFT vs. 36 % UV-Therapie)  
b: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die noch vor Therapiebeginn die Studie abgebrochen haben, Gründe für den Abbruch vor Therapiebeginn waren nicht bekannt  
sBFT: synchrone Balneofototherapie; UV: Ultraviolettstrahlung

### A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

#### A3.3.1 Gesamtüberleben

Zum Endpunkt Gesamtüberleben wurden keine Daten berichtet.

#### A3.3.2 Hautzustand (einschließlich der Symptome)

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Erhebung des SCORAD dargestellt (Tabelle 14). Es folgt eine Darstellung der Ergebnisse zum Hautbeschwerdebild (SCORAD-Gesamtscore) einschließlich der Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit sowie zur Hauterscheinungsfreiheit (SCORAD-Reduktion um mindestens 75 %, 100%ige SCORAD-Reduktion). Anschließend werden die Effektaussagen für die einzelnen Teilendpunkte zu einer Gesamtnutzensaussage für den Endpunkt Hautzustand (einschließlich der Symptome) zusammengefasst.

**Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Hautzustand (einschließlich der Symptome)**

Tabelle 14: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Hautzustand (einschließlich der Symptome): (SCORAD)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
TOMESA_2006	hoch	nein	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
TOMESA_2017	hoch	nein	nein	unklar <sup>b</sup>	nein <sup>a</sup>	hoch

a: hoher Anteil mittels LOCF ersetzter Werte (> 15 %)  
b: Eine Auswertung der beiden Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit war vorab nicht im Studienprotokoll geplant. Die Auswertung der Summe beider Symptome ist nicht nachvollziehbar.  
ITT: Intention to treat; LOCF: Last Observation carried forward; sBFT: synchrone Balneofototherapie; UV: Ultraviolettstrahlung

Die Auswertungen in den Studien basieren nicht auf den randomisierten Patientinnen und Patienten. In beiden Studien wurden nur die Patientinnen und Patienten in der Auswertung berücksichtigt, die mindestens 1 Behandlung erhalten haben und für die nach Behandlungsbeginn ein beobachteter Wert für den primären Endpunkt erhoben wurde. In der Studie TOMESA\_2006 sind in der sBFT-Gruppe 5 Patientinnen oder Patienten und in der UV-Therapie-Gruppe 6 Patientinnen oder Patienten von jeweils 90 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern nicht in die Auswertung eingegangen. Es liegt daher keine wesentliche Verletzung des ITT-Prinzips vor. In der Studie TOMESA\_2017 wurden in beiden Studienarmen deutlich mehr randomisierte Patientinnen und Patienten (74 [20 %] aus der sBFT-Gruppe beziehungsweise 48 [29 %] aus der UV-Therapie-Gruppe) nicht in der Auswertung berücksichtigt. Die Umsetzung des ITT-Prinzips kann hier nicht mehr als adäquat angesehen werden. Wenn die Therapie in den beiden Studien abgebrochen wurde, wurden für diese Patientinnen und Patienten fehlende Werte für den SCORAD mit der LOCF-Methode ersetzt. Eine bedeutsame Verzerrung durch die Anwendung der LOCF-Methode beim vorliegenden hohen Anteil an zu ersetzenden Werten kann nicht ausgeschlossen werden. Für TOMESA\_2006 wurde im Abschlussbericht N04-04 bereits eine Bewertung vorgenommen. Für TOMESA\_2017 wurde angenommen, dass keine Verbesserung nach einem Therapieabbruch zu erwarten ist. Folglich können die Ergebnisse trotzdem herangezogen werden. Für 2 Patientinnen und Patienten in jedem Studienarm blieb allerdings unklar, ob der primäre Endpunkt erhoben wurde. Diese Patientinnen und Patienten wurden in der Studie mit ausgewertet. Aufgrund der geringen Anzahl ist nicht von einem Einfluss auf das Ergebnis auszugehen. In TOMESA\_2006 mussten demnach 24 % beziehungsweise 32 % (sBFT beziehungsweise UV-Therapie) der Werte ersetzt werden und in TOMESA\_2017 waren es 27 % beziehungsweise 29 % (sBFT beziehungsweise UV-Therapie).



### Ergebnisse zum Hautzustand (einschließlich der Symptome)

Zum Endpunkt Hautzustand (einschließlich der Symptome) lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien vor. Die Ergebnisse enthalten nur Daten von Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Behandlung erhalten haben und für die nach Behandlungsbeginn ein beobachteter Wert für den primären Endpunkt erhoben wurde.

### Hautbeschwerdebild

Für die Ergebnisse zum Hautbeschwerdebild wurden Daten zum SCORAD-Gesamtscore herangezogen und Daten zu den beiden Symptomen Juckreiz und Schlaflosigkeit.

### SCORAD-Gesamtscore

In den 2 eingeschlossenen Studien TOMESA\_2006 und TOMESA\_2017 wurden Ergebnisse zur mittleren prozentualen Reduktion des SCORAD-Scores zu Therapieende für Patientinnen und Patienten berichtet. Da bis zum Untersuchungszeitpunkt nach 10 Behandlungen in beiden Studien vergleichsweise wenig Therapieabbrüche vorlagen, also die Anzahl der zu ersetzenden Werte am geringsten war und somit auch mögliche Auswirkungen auf die LOCF-Methode, wurden die Ergebnisse nach 10 Behandlungen ergänzend dargestellt (Tabelle 15). In der Studie TOMESA\_2017 haben während der Behandlungsphase sonst keine weiteren Untersuchungen stattgefunden.

Tabelle 15: Ergebnisse – mittlere relative Veränderung des SCORAD-Scores

Studie Zeitpunkt der Erhebung Intervention Vergleich	N <sup>a</sup>	prozentuale Reduktion ver- glichen mit Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>TOMESA_2006</b>						
<b>nach 10 Behandlungen</b>						
sBFT	85	25,6	23,1	9,8	[2,62; 16,98]	0,008
UV-Therapie	84	15,8	24,2			
<b>Studienabschluss (Clearance oder nach 35 Behandlungen)</b>						
sBFT	85	58,9	32,3	15,4	[4,94; 25,86]	0,004
UV-Therapie	84	43,5	36,5			
<b>TOMESA_2017</b>						
<b>nach 10 Behandlungen</b>						
sBFT	288	33	21,64 <sup>c</sup>	11	[6,48; 15,52]	< 0,001
UV-Therapie	118	22	19,40 <sup>c</sup>			
<b>Studienabschluss (Clearance oder nach 35 Behandlungen)</b>						
sBFT	288	63	25,98 <sup>c</sup>	18	[12,12; 23,88]	< 0,001
UV-Therapie	118	45	30,48 <sup>c</sup>			
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Behandlung erhalten haben.						
b: Fehlende Werte wurden in den Studien mit der LOCF-Methode ersetzt.						
c: eigene Berechnungen aus KI						
KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; sBFT: synchrone Balneofototherapie; SCORAD: Severity Scoring of Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; UV: Ultraviolettstrahlung						

Die Ergebnisse der beiden Studien zum Studienabschluss und nach 10 Behandlungen wurden jeweils in einer Metaanalyse mittels standardisierter Mittelwertdifferenzen zusammengefasst (Abbildung 2 und Abbildung 3).

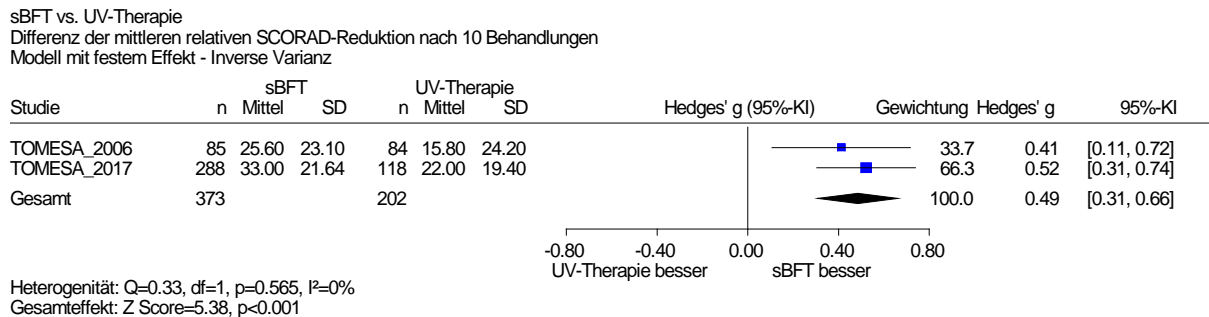


Abbildung 2: Forest Plot zur Differenz der mittleren relativen SCORAD-Reduktion zwischen der sBFT und UV-Therapie nach 10 Behandlungen, SDs für TOMESA\_2017 aus KI berechnet

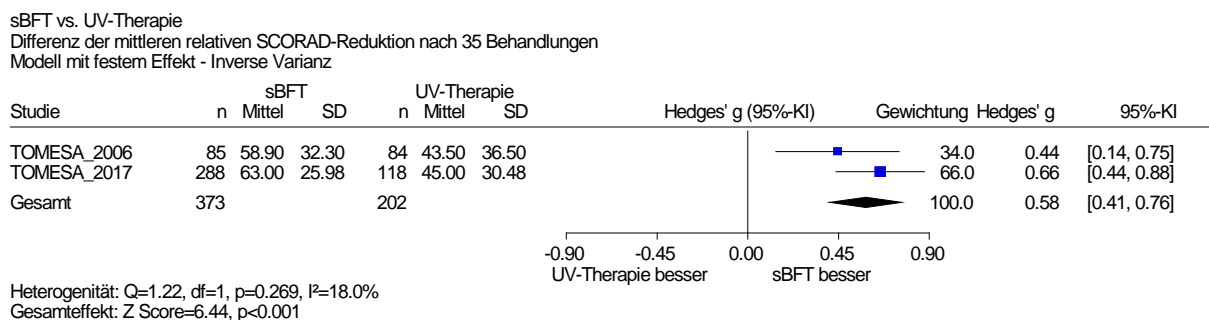


Abbildung 3: Forest Plot zur Differenz der mittleren relativen SCORAD-Reduktion zwischen der sBFT und UV-Therapie nach 35 Behandlungen, SDs für TOMESA\_2017 aus KI berechnet

Für die prozentuale Reduktion des SCORAD-Gesamtscores zeigte sich zum Therapieende ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der sBFT. Die Relevanzbewertung mittels Hedges' g ergab einen Wert von 0,58 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [0,41; 0,76]. Das 95 %-Konfidenzintervall liegt vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher wird der Effekt als klinisch relevant bewertet.

Die Metaanalyse nach 10 Behandlungstagen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zugunsten der sBFT. Insgesamt stützen die Ergebnisse nach 10 Behandlungstagen die Ergebnisse zu Studienende.

Somit ergibt sich ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der sBFT für den SCORAD-Gesamtscore.

### **Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit**

Zu den Symptomen Juckreiz und Schlaflosigkeit lagen Daten aus der Studie TOMESA\_2017 zum Therapieende vor. Die Symptome wurden mittels einer VAS als 1 von 3 Komponenten

des SCORAD erhoben. Je höher der Wert, desto stärker waren die Symptome (Tabelle 16 und Tabelle 17).

Tabelle 16: Ergebnisse – Juckreiz [visuelle Analogskala]

Studie Zeitpunkt der Erhebung Intervention Vergleich	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn		Werte Studienende <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>TOMESA_2017</b>								
<b>Studienende</b>								
<b>sBFT</b>	288	8,2	1,7	2,7	2,6	-1,49	[-2,10; -0,88]	< 0,001
<b>UV-Therapie</b>	118	8,5	1,6	4,6	3,0			
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Behandlung erhalten haben. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Fehlende Werte wurden in der Studie mit der LOCF-Methode ersetzt. KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; sBFT: synchrone Balneofototherapie; SD: Standardabweichung; UV: Ultraviolettstrahlung								

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Juckreizes zugunsten der sBFT. Die Relevanzbewertung mittels Hedges' g ergab einen Wert von -0,70 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [-0,92; -0,48]. Das 95 %-Konfidenzintervall liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Daher wird der Effekt als klinisch relevant bewertet.

Somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der sBFT für den Teilendpunkt Juckreiz.

Tabelle 17: Ergebnisse – Schlaflosigkeit [visuelle Analogskala]

Studie Zeitpunkt der Erhebung Intervention Vergleich	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn		Werte Studienende <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>TOMESA_2017</b>								
<b>Studienende</b>								
<b>sBFT</b>	288	6,6	2,4	1,4	2,2	-1,08	[-1,74; -0,43]	< 0,001
<b>UV-Therapie</b>	118	7,5	2,2	3,5	3,0			
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Behandlung erhalten haben. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Fehlende Werte wurden in der Studie mit der LOCF-Methode ersetzt. KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; sBFT: synchrone Balneofototherapie; SD: Standardabweichung; UV: Ultraviolettstrahlung								

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Schlaflosigkeit zugunsten der sBFT. Die Relevanzbewertung mittels Hedges' g ergab einen Wert von  $-0,85$  mit einem 95 %-Konfidenzintervall von  $[-1,07; -0,63]$ . Das 95 %-Konfidenzintervall liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$ . Daher wird der Effekt als klinisch relevant bewertet.

Somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der sBFT für den Teilendpunkt Schlaflosigkeit.

### Hauterscheinungsfreiheit

Für die Ergebnisse zur Hauterscheinungsfreiheit wurden Daten der Responderanalyse zur Reduktion des SCORAD-Scores um mindestens 75 % (SCORAD 75) herangezogen. Aus den oben beschriebenen Gründen wurden auch hier die Ergebnisse nach 10 Behandlungen ergänzend dargestellt. Für die Studie TOMESA\_2017 lagen auch Ergebnisse zur 100%igen Reduktion (SCORAD 100) vor, also zur vollständigen Abheilung der Symptome. Diese wurden ebenfalls ergänzend dargestellt (Tabelle 18).

Tabelle 18: Ergebnisse – SCORAD-Score: Reduktion um mindestens 75 % und 100 %

Studie	sBFT			UV-Therapie			Intervention vs. Vergleich		
	Zeitpunkt der Erhebung	N <sup>a</sup>		N <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>		OR	[95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
		Patientinnen und Patienten mit Ereignissen			Patientinnen und Patienten mit Ereignissen				
Response-kriterium	n <sup>b</sup>	%	n <sup>b</sup>	%	n <sup>b</sup>	%			
<b>TOMESA_2006</b>									
<b>nach 10 Behandlungen</b>									
SCORAD 75	85	3 <sup>d</sup>	3,5 <sup>e</sup>	84	2 <sup>d</sup>	2,4 <sup>e</sup>	1,50	[0,24; 9,21]	0,752
<b>Studienabschluss (Clearance oder nach 35 Behandlungen)</b>									
SCORAD 75	85	37 <sup>d</sup>	43,5 <sup>e</sup>	84	21 <sup>d</sup>	25,0 <sup>e</sup>	2,31	[1,20; 4,45]	0,014
<b>TOMESA_2017</b>									
<b>nach 10 Behandlungen</b>									
SCORAD 75	288	7	2,4	118	1	0,8	2,91	[0,35; 23,95]	0,334
<b>nach 35 Behandlungen</b>									
SCORAD 75	288	112 <sup>f</sup>	38,9	118	21 <sup>f</sup>	17,8	2,94	[1,73; 4,98]	< 0,001
SCORAD 100	288	31	10,8 <sup>e</sup>	118	3	2,5 <sup>e</sup>	4,62	[1,39; 15,43]	0,008
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Behandlung erhalten haben.  b: Fehlende Werte wurden in den Studien mit der LOCF-Methode ersetzt.  c: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [19]])  d: Die Angaben wurden anhand der Abbildung (Verteilungseigenschaften der prozentualen Änderung des SCORAD-Scores, nach 10 Behandlungen / zum Abschluss) geschätzt.  e: Die Prozentangaben wurden selbst berechnet.  f: Angaben zur Anzahl lagen nur in Prozent vor und wurden selbst berechnet (sBFT: 39 % von 288; UV-Therapie: 18 % von 118).  KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; sBFT: synchrone Balneofototherapie; SCORAD: Severity Scoring of Atopic Dermatitis; UV: Ultraviolettstrahlung</p>									

Die Ergebnisse der beiden Studien zum Studienabschluss und nach 10 Behandlungen wurden metaanalytisch zusammengefasst (Abbildung 4 und Abbildung 5). Für die Responderanalyse „Reduktion des SCORAD um mindestens 75 %“ zeigte sich zum Therapieabschluss ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der sBFT (OR: 2,69; 95 %-KI: [1,79; 4,05];  $p < 0,001$ ).

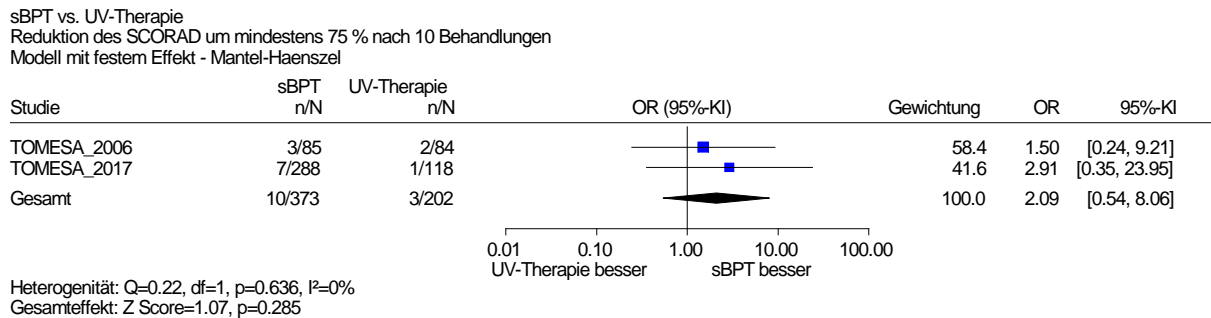


Abbildung 4: Forest Plot zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion des SCORAD um mindestens 75 % nach 10 Behandlungen

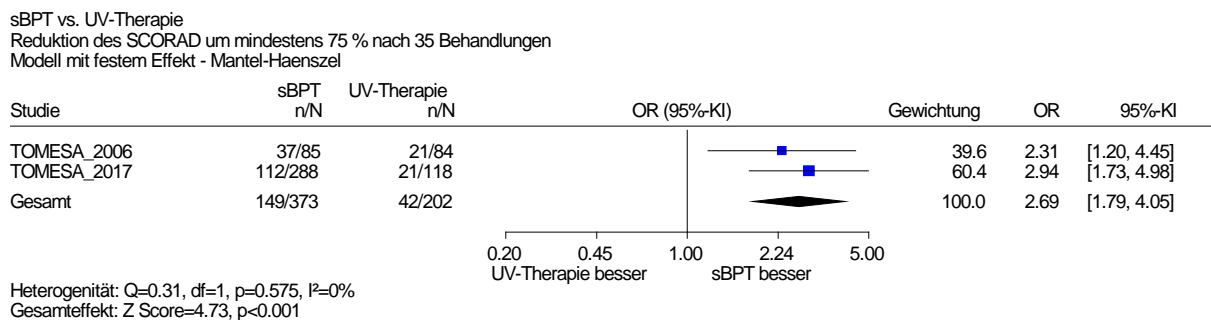


Abbildung 5: Forest Plot zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion des SCORAD um mindestens 75 % nach 35 Behandlungen

Die Autoren beider Studien berichteten nach 10 Behandlungstagen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Eine Reduktion des SCORAD um mindestens 75 % war in den Studien als Clearance definiert. Patientinnen und Patienten, die eine solche Verbesserung noch vor dem Behandlungsende erreicht hatten, beendeten die Studie vorzeitig. Dies war aber nach 10 Behandlungstagen insgesamt nur selten der Fall. Es wurde eine unzureichende Datenlage in beiden Studien festgestellt. Das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann.

Für die 100%ige Reduktion des SCORAD zu Studienende wurde in der Studie TOMESA\_2017 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der sBFT gezeigt. Das Ergebnis zur vollständigen Abheilung zu Therapieende stützt das Ergebnis zur Reduktion des SCORAD-Scores um mindestens 75 %.

Somit ergibt sich ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der sBFT für den Teilendpunkt Hauterscheinungsfreiheit.

Für das Hauterscheinungsbild zeigten die Auswertungen zum SCORAD-Gesamtscore einen Hinweis auf einen Effekt zugunsten der sBFT und für die beiden Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit jeweils einen Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der sBFT. Zur Hauterscheinungsfreiheit liegt ebenfalls ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der sBFT vor.

In der Gesamtschau ergibt sich hinsichtlich des Endpunkts Hautzustand (einschließlich der Symptome) ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der sBFT im Vergleich zur UV-Therapie.

### **A3.3.3 Unerwünschte Wirkungen und mögliche Folgeschäden der Behandlung**

Zu unerwünschten Wirkungen und möglichen Folgeschäden der Behandlung lagen Daten aus den beiden Studien TOMESA\_2006 und TOMESA\_2017 vor. Auffällig war, dass in der Studie TOMESA\_2017 deutlich weniger UEs aufgetreten sind als in TOMESA\_2006, obwohl hier deutlich mehr Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. In TOMESA\_2017 sind 21 UEs bei 21 Patientinnen und Patienten aufgetreten, davon bei 15 unter der sBFT und bei 6 unter der UV-Therapie. Insgesamt haben 406 Patientinnen und Patienten eine Behandlung begonnen. Im Vergleich dazu traten in TOMESA\_2006 bei 54 Patientinnen und Patienten insgesamt 77 UEs auf. Unter der sBFT hatten 30 Patientinnen und Patienten mindestens 1 UE und unter der UV-Therapie 24 Patientinnen und Patienten. In dieser Studie wurden 177 Patientinnen und Patienten mindestens 1-mal behandelt. In der Studie TOMESA\_2017 erfolgte keine Unterscheidung zwischen UEs und SUEs. Bei den 5 genannten Krankenhausaufenthalten (ohne geplante Operation), die nur unter der sBFT auftraten, ist allerdings von SUEs auszugehen. Aufgrund der oberflächlichen Erfassung und der unklaren Operationalisierung der UEs sind keine weiteren Aussagen zum Schaden möglich. Zudem war keine Vergleichbarkeit der UEs zwischen den beiden Studien gegeben. Infolgedessen konnten die Daten nicht für eine metaanalytische Zusammenfassung mit den Daten aus TOMESA\_2006 herangezogen werden. Da die Ergebnisse aus TOMESA\_2006 bereits im Abschlussbericht N04-04 [1] bewertet wurden, erfolgte keine erneute detaillierte Ergebnisdarstellung. Für die unerwünschten Wirkungen und Folgeschäden wurden in TOMESA\_2006 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen und mögliche Folgeschäden der Behandlung liegt somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der sBFT im Vergleich zur UV-Therapie vor.

### **A3.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen nur Ergebnisse aus der Studie TOMESA\_2006 vor. Da diese bereits im Abschlussbericht N04-04 [1] bewertet wurden, erfolgte keine erneute Ergebnisdarstellung. Insgesamt zeigten sich für die 3 Lebensqualitätsinstrumente Freiburger Lebensqualitäts-Assessment (FLQA-d), Sickness Impact Profile (SIP)

und allgemeine Einschätzung des Gesundheitszustands (mittels Rating-Scale) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zum Abschluss der Behandlung.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der sBFT im Vergleich zur UV-Therapie vor.

### **A3.3.5 Arbeits- / Berufsfähigkeit und sonstige Aktivitäten des täglichen Lebens**

Zum Endpunkt Arbeits- / Berufsfähigkeit und sonstige Aktivitäten des täglichen Lebens wurden keine Daten berichtet.

### **A3.3.6 Psychosoziale Effekte**

Zum Endpunkt psychosoziale Effekte wurden keine Daten berichtet.

### **A3.3.7 Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand**

Zum Endpunkt interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand wurden keine Daten berichtet.

### **A3.3.8 Sensitivitätsanalysen**

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

### **A3.3.9 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen nach Hauttyp konnten nicht herangezogen werden.

Das Subgruppenmerkmal Hauttyp wurde in der Studie TOMESA\_2006 mittels Interaktionstest untersucht. In der Studie TOMESA\_2017 wurden die Ergebnisse nach Hauttyp lediglich dargestellt. In beiden Studien konnte nicht für alle Hauttypen eine ausreichende Anzahl von Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, sodass eine valide Subgruppenanalyse möglich gewesen wäre.

In der Studie TOMESA\_2006 lagen Ergebnisse für die mittlere prozentuale Veränderung des SCORAD-Scores nach 35 Behandlungen getrennt nach Hauttyp vor. Im Abschlussbericht N04-04 wurde bereits darauf hingewiesen, dass die Hauttypen in beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich verteilt waren, obwohl eine nach Hauttyp stratifizierte Randomisierung durchgeführt wurde. In der UV-Therapie-Gruppe war der Hauttyp II mit 51 % am häufigsten vertreten. Im Vergleich dazu hatten in der sBFT-Gruppe nur 41 % der Patientinnen und Patienten diesen Hauttyp. Am häufigsten (43 %) war in dieser Behandlungsgruppe der Hauttyp III vertreten. Die nach Hauttyp adjustierte Auswertung änderte allerdings nichts an dem statistisch signifikanten Gruppenunterschied bezüglich der prozentualen Änderung des SCORAD-Scores.

In der Studie TOMESA\_2017 lagen nur absolute Veränderungen für die beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Hauttyp vor. Die Verteilung auf die verschiedenen

Hauttypen zwischen den Behandlungsgruppen scheint ausbalanciert zu sein. Laut Studienbericht ergab „eine Subgruppenanalyse nach Hauttyp [...] keine wesentlichen Unterschiede im Behandlungserfolg zwischen den Hauttypen, auch nicht bezüglich der Therapiearme“. Details oder Analyseergebnisse hierzu finden sich im Studienbericht nicht.

Weitere Subgruppenanalysen lagen nicht vor.



## A4 Kommentare

### A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde keine systematische Übersicht identifiziert, die sich explizit mit der Balneofototherapie befasst. Es konnten allerdings 2 systematische Übersichten identifiziert werden, die eine Behandlung des atopischen Ekzems mittels Fototherapie untersuchten [20,21].

Garritsen 2014 [20] und Perez-Ferriols 2015 [21] untersuchten jegliche Formen der Fototherapie einschließlich der Fotochemotherapie. Die beiden systematischen Übersichten schlossen jeweils 19 (Garritsen 2014) bzw. 21 RCTs (Perez-Ferriols 2015) ein, darunter auch die Publikation von Heinlin et al. [7], die in die vorliegende Nutzenbewertung ebenfalls – als relevantes Dokument zur Studie TOMESA\_2006 – eingeschlossen wurde. Aufgrund der Heterogenität der Behandlungen und vorliegenden Daten in den Studien erfolgte in keiner der beiden Arbeiten eine metaanalytische Zusammenfassung, sondern eine Einzeldarstellung der Ergebnisse der jeweiligen Studien. Beide systematischen Übersichten berichteten aus der Publikation von Heinlin et al. von der signifikant größeren Reduktion des SCORAD unter der sBFT und davon, dass dieser Effekt auch nach dem 6-monatigen Follow-up noch bestehe. Darüber hinaus wurden auch Ergebnisse zur Lebensqualität dargestellt. Garritsen et al. kommt auf Basis einer GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)-Bewertung zu dem Schluss, dass die Ergebnissicherheit gering ist. Das Biasrisiko bezüglich der Verblindung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber wurde von den Autoren als hoch eingestuft. Perez-Ferriols et al. stufen das Biasrisiko anhand einer GRADE-Bewertung insgesamt als niedrig ein, weisen aber auf die unverblindete Endpunkterhebung hin. In beiden systematischen Übersichten wird ein Vorteil zugunsten der sBFT gesehen. Dieses Ergebnis entspricht dem Fazit des vorliegenden Berichts. Abweichend von den beiden Übersichtsarbeiten wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung und im Abschlussbericht N04-04 die Ergebnisse zum Follow-up als nicht interpretierbar eingestuft. Dieses Vorgehen wurde damit begründet, dass eine große Anzahl von Patientinnen und Patienten nach dem Ende der Behandlungsphase neben der ihnen zugeteilten Intervention weitere Begleittherapien erhalten haben und am Ende des Follow-ups der Anteil fehlender Werte sehr hoch war. Aus der Publikation von Heinlin et. al geht allerdings nicht hervor, wie die Patientinnen und Patienten während des Follow-ups weiterbehandelt wurden.

In einer 2016 publizierten systematischen Übersicht des National Institute for Health Research (NIHR) von Nankervis et al. [22] wurden verschiedenste Behandlungsmöglichkeiten des atopischen Ekzems bewertet. In dem Scoping-Review wurden nur die RCTs berücksichtigt, die seit dem Jahr 2000 publiziert wurden, da diese Arbeit ein Update darstellt. Insgesamt wurden 287 Studien eingeschlossen, die 92 Behandlungen untersuchten, darunter auch verschiedene Formen der Fototherapie. Die Studie von Heinlin et al. [7] wurde zusammen mit 3 weiteren Studien für die Behandlung mit UV-A/UV-B im Vergleich zu oder in Kombination mit einer aktiven Behandlung betrachtet. Die 3 weiteren RCTs wurden bereits 2006 oder vorher

publiziert und enthielten als aktive Behandlung wirkstoffhaltige Cremes oder Immunsuppressiva. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Ergebnisse von Heinlin et al. mit Unsicherheit behaftet seien mit Bezug auf die fehlende Verblindung bei der Erhebung der Endpunkte. Der Vorteil der kombinierten Behandlung aus UV-Therapie und Balneotherapie müsse durch weitere verblindete Studien bestätigt werden. Neben der Fototherapie wurden auch komplementäre Therapien des atopischen Ekzems betrachtet, dazu gehörte auch die Balneotherapie. In der systematischen Übersicht wurde eine RCT eingeschlossen, die eine Balneotherapie mit einer Behandlung durch Kortikosteroide bei Kindern vergleicht.

In der systematischen Übersicht von Vieira et al. [23] aus dem Jahr 2016 wurden komplementäre und alternative Therapien zur Behandlung des atopischen Ekzems untersucht, dazu gehörte auch die Balneotherapie. Es konnten 4 RCTs für diese Behandlungsform eingeschlossen werden, darunter war auch die Studie von Heinlin et al. [7]. Anhand der Studien wurden primär die Effekte verschiedener Wasserhärtegrade und Wasserzusätze diskutiert.

#### **A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien**

Die deutsche S2k-Leitlinie „Neurodermitis (atopisches Ekzem, atopische Dermatitis)“ [3] wurde zuletzt 2015 überarbeitet und bis Ende 2018 für gültig erklärt. In dieser Leitlinie wird zur Behandlung der Neurodermitis die Durchführung einer Stufentherapie empfohlen, welche an die klinische Ausprägung der Erkrankung angepasst ist. Insgesamt wird zwischen 4 Therapiestufen unterschieden: trockene Haut (1. Stufe), leichte Ekzeme (2. Stufe), moderate Ekzeme (3. Stufe) und persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme (4. Stufe). Ab der 2. Stufe sei eine UV-Therapie angezeigt. Darunter werden verschiedene Strahlenspektren gefasst: UV-B-Schmalband- und Breitbandspektrum, UV-A, UV-A-1 sowie PUVA (Psoralen + UV-A) und Balneo-PUVA. Zum Vergleich UV-B vs. Balneo-PUVA werden 2 Studien referenziert, darunter auch die Publikation von Heinlin et al. zur TOMESA\_2006 Studie. Die Autoren der Leitlinie verweisen auf einen deutlichen Vorteil der Balneofototherapie gegenüber der Monotherapie mittels UV-B. Die 2. Publikation zu diesem Vergleich von Der-Petrossian et al. [24] wurde bereits über die Recherche für den Bericht N04-04 [1] zur asynchronen Balneofototherapie identifiziert und ausgeschlossen, da das Einschlusskriterium zur Population hier nicht erfüllt war. In der Leitlinie wird eine „Kann-Empfehlung“ ausgesprochen für die Durchführung einer adjuvanten Fototherapie einschließlich der Balneofototherapie in akuten Krankheitsphasen bei Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahren. Bei jüngeren Patientinnen und Patienten zwischen 12 und 18 Jahren ist diese Therapieform abzuwägen.

Eine europäische Leitlinie zum atopischen Ekzem wurde 2018 veröffentlicht [25,26]. Vermutlich weil diese Leitlinie nicht auf einer systematischen Literaturrecherche fußt, wird keine der beiden TOMESA-Studien referenziert. Dennoch wird in der Leitlinie erklärt, dass die Effektivität der Balneotherapie mit oder ohne synchrone UV-Therapie bereits gezeigt worden sei.

Die American Academy for Dermatology (AAD) hat im Jahr 2014 eine klinische Leitlinie zum atopischen Ekzem veröffentlicht [27]. Hierbei handelt es sich um eine Aktualisierung der Leitlinie aus dem Jahr 2004. Von den insgesamt 4 Publikationen zu dieser Leitlinie werden das

Management und die Behandlung mittels Fototherapie und systemischer Arzneimittel in der 3. Publikation abgehandelt. Die Fototherapie generell wird in der Leitlinie als Zweitlinienbehandlung empfohlen, bei Versagen der Erstlinientherapie mit Emollientien, topischen Steroiden oder topischen Calcineurin-Inhibitoren. Die Empfehlung der Fototherapie wird mit dem Empfehlungsgrad B angegeben und das Evidenzlevel mit II. Es erfolgten keine gesonderten Empfehlungen für die verschiedenen Formen der Fototherapie mit der Begründung, dass direkte Vergleichsstudien nur begrenzt vorlägen.

In den aktuellen Leitlinien, nationalen wie internationalen, wird die Balneofototherapie im Wesentlichen als effektiv gewertet und empfohlen. Spezifische Empfehlungen zur synchronen Balneofototherapie finden sich jedoch nicht.

## A5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Balneophototherapie: Abschlussbericht; Auftrag N04/04 [online]. 21.12.2006 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 14). URL: [http://www.iqwig.de/download/N04-04\\_Abschlussbericht\\_Balneophototherapie..pdf](http://www.iqwig.de/download/N04-04_Abschlussbericht_Balneophototherapie..pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie [online]. 13.03.2008 [Zugriff: 17.04.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-645/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-645/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_BAnz.pdf).
3. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T et al. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]; Entwicklungsstufe: S2k [online]. 03.2015 [Zugriff: 07.08.2018]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-0271\\_S2k\\_Neurodermitis\\_2016-06-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0271_S2k_Neurodermitis_2016-06-verlaengert.pdf).
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [GA17-01] Steigerung der Effizienz der Studienselektion [online]. [Zugriff: 02.05.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/institutsleitung/ga17-01-steigerung-der-effizienz-der-studienselektion.7847.html>.
5. Arbeitsgemeinschaft der Krankenkassenverbände in Bayern. Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis der Wirksamkeit der synchronen Balneo-Phototherapie (TOMESA) bei Patienten mit atopischem Ekzem Studienprotokoll: Studie 411-KB-04-01-0000; Studienprotokoll [unveröffentlicht]. 2000.
6. Arbeitsgemeinschaft der Krankenkassenverbände in Bayern. Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis der Wirksamkeit der synchronen Balneo-Phototherapie (TOMESA) bei Patienten mit atopischem Ekzem; Studie 411-KB-04-01-0000; Abschlussbericht [unveröffentlicht]. 2006.
7. Heinlin J, Schiffner-Rohe J, Schiffner R, Einsele-Kramer B, Landthaler M, Klein A et al. A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of synchronous balneophototherapy vs. narrow-band UVB monotherapy for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(7): 765-773.
8. Hoffmann V, Hasford J. Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis des Zusatznutzens der synchronen Balneo-Phototherapie bei Patienten mit atopischem Ekzem (Neurodermitis); Abschlussbericht [online]. 12.2017 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Alternative-Versorgungsformen/KVB-Abschlussbericht-Studie-Balneophototherapie.pdf>.

9. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis des Zusatznutzens der synchronen Balneo-Phototherapie (TOMESA) bei Patienten mit atopischem Ekzem (Neurodermitis); Studienprotokoll [unveröffentlicht]. 2010.
10. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index; consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; 186(1): 23-31.
11. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Lancet* 2004; 364(9438): 911-912.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
13. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
14. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
15. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
16. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
17. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
18. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
19. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
20. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol* 2014; 170(3): 501-513.
21. Perez-Ferriols A, Aranegui B, Pujol-Montcusi JA, Martin-Gorgojo A, Campos-Dominguez M, Feltes RA et al. Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106(5): 387-401.

22. Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Rogers NK, Williams HC. Scoping systematic review of treatments for eczema. *Programme Grants Appl Res* 2016; 4(7).
23. Vieira BL, Lim NR, Lohman ME, Lio PA. Complementary and alternative medicine for atopic dermatitis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17(6): 557-581.
24. Der-Petrossian M, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath-PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000; 142(1): 39-43.
25. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(5): 657-682.
26. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(6): 850-878.
27. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis; section 3: management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(2): 327-349.
28. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
29. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 03.2011 [Zugriff: 09.01.2018]. URL: [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_6/6\\_searching\\_for\\_studies.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm).

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

#### TOMESA\_2006

Arbeitsgemeinschaft der Krankenkassenverbände in Bayern. Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis der Wirksamkeit der synchronen Balneo-Phototherapie (TOMESA) bei Patienten mit atopischem Ekzem  
Studienprotokoll: Studie 411-KB-04-01-0000; Studienprotokoll [unveröffentlicht]. 2000.

Arbeitsgemeinschaft der Krankenkassenverbände in Bayern. Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis der Wirksamkeit der synchronen Balneo-Phototherapie (TOMESA) bei Patienten mit atopischem Ekzem; Studie 411-KB-04-01-0000; Abschlussbericht [unveröffentlicht]. 2006.

Heinlin J, Schiffner-Rohe J, Schiffner R, Einsele-Kramer B, Landthaler M, Klein A et al. A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of synchronous balneophototherapy vs. narrow-band UVB monotherapy for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(7): 765-773.

#### TOMESA\_2017

Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis des Zusatznutzens der synchronen Balneo-Phototherapie (TOMESA) bei Patienten mit atopischem Ekzem (Neurodermitis); Studienprotokoll [unveröffentlicht]. 2010.

Hoffmann V, Hasford J. Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis des Zusatznutzens der synchronen Balneo-Phototherapie bei Patienten mit atopischem Ekzem (Neurodermitis); Abschlussbericht [online]. 12.2017 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Alternative-Versorgungsformen/KVB-Abschlussbericht-Studie-Balneophototherapie.pdf>.

### A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol* 2014; 170(3): 501-513.
2. Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Rogers NK, Williams HC. Scoping systematic review of treatments for eczema. *Programme Grants Appl Res* 2016; 4(7).
3. Perez-Ferriols A, Aranegui B, Pujol-Montcusi JA, Martin-Gorgojo A, Campos-Dominguez M, Feltes RA et al. Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106(5): 387-401.
4. Vieira BL, Lim NR, Lohman ME, Lio PA. Complementary and alternative medicine for atopic dermatitis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17(6): 557-581.

### **A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen**

#### **Nicht E2**

1. Futamura M, Thomas KS, Grindlay DJC, Doney EJ, Torley D, Williams HC. Mapping systematic reviews on atopic eczema: an essential resource for dermatology professionals and researchers. *PLoS One* 2013; 8(3): e58484.
2. Jeon C, Yan D, Nakamura M, Sekhon S, Bhutani T, Berger T et al. Frequency and management of sleep disturbance in adults with atopic dermatitis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017; 7(3): 349-364.
3. Lloyd-Lavery A, Rogers NK, Hatfield SJ, Grindlay D, Barnett R, Thomas KS. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2014; part 2: treatment and prevention. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42(1): 3-7.
4. Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, Jacobe H. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23(4): 106-112.
5. Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Smith S, Rogers NK et al. What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2017; 176(4): 910-927.
6. Shams K, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2009-2010. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36(6): 573-577.
7. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(6): 1615-1625.e1.
8. Williams HC, Grindlay DJ. What's new in atopic eczema? An analysis of the clinical significance of systematic reviews on atopic eczema published in 2006 and 2007. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33(6): 685-688.

#### **Nicht E5**

1. Chan IH, Murrell DF. Itch management: physical approaches (UV phototherapy, acupuncture). *Curr Probl Dermatol* 2016; 50: 54-63.
2. Dogra S, Mahajan R. Phototherapy for atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015; 81(1): 10-15.
3. Garritsen FM, Spuls PI. The evidence for phototherapy in atopic dermatitis: the GRADE methodology [Niederländisch]. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* 2014; 24(3): 144-147.
4. Nasermoaddeli A, Kagamimori S. Balneotherapy in medicine: a review. *Environ Health Prev Med* 2005; 10(4): 171-179.
5. Rodenbeck DL, Silverberg JI, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2016; 34(5): 607-613.



6. Silverberg JI. Atopic dermatitis: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15(3): 149-164.

7. Werfel T, Claes C, Kulp W, Greiner W, Von der Schulenburg JM. Therapy of atopic eczema. *GMS Health Technol Assess* 2006; 2: Doc19.

#### **Nicht E6**

1. Office-based phototherapy for treatment of atopic dermatitis in adults. Lansdale: Hayes; 2011.

2. Office-based phototherapy for treatment of atopic dermatitis in children. Lansdale: Hayes; 2011.

#### **A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen**

#### **Nicht E2**

1. Norreslet LB, Ebbehøj NE, Ellekilde Bonde JP, Thomsen SF, Agner T. The impact of atopic dermatitis on work life: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(1): 23-38.

2. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis; section 4: prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(6): 1218-1233.

#### **Nicht E6**

1. Modellbeschreibung für das Modellvorhaben "Ambulante synchrone Balneophototherapie" zur Behandlung des atopischen Ekzems (Neurodermitis). 20.02.2010.

## A7 Suchstrategien

### A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

#### 1. MEDLINE

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 29, 2018,
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 3 2018,
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 29, 2018,
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print May 29, 2018

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong[28] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [29] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Dermatitis, Atopic/
2	(atopic* adj1 (dermatitis* or eczema*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp PHOTOTHERAPY/
5	BALNEOLOGY/
6	(UVB* or UVA* or ultraviolet*).ti,ab.
7	phototherap*.ti,ab.
8	bath*.ti,ab.
9	balneotherapy*.ti,ab.
10	balneophototherapy*.ti,ab.
11	or/4-10
12	and/3,11
13	Randomized Controlled Trial.pt.
14	Controlled Clinical Trial.pt.
15	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
16	drug therapy.fs.
17	or/13-16
18	exp animals/ not humans/
19	17 not 18
20	cochrane database of systematic reviews.jn.
21	(search or MEDLINE or systematic review).tw.

#	Searches
22	meta analysis.pt.
23	or/20-22
24	12 and (19 or 23)
25	24 not (comment or editorial).pt.
26	25 and ("2006*" or "2007*" or "2008*" or "2009*" or "2010*" or "2011*" or "2012*" or "2013*" or "2014*" or "2015*" or "2016*" or "2017*" or "2018*").dt.

## 2. PubMed

### *Suchoberfläche: NLM*

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search atopic* [TIAB] AND (dermatitis* [TIAB] OR eczema* [TIAB]) Sort by: Author
#2	Search UVB* [TIAB] OR UVA* [TIAB] OR ultraviolet* [TIAB]
#3	Search phototherap*[TIAB]
#4	Search bath*[TIAB]
#5	Search balneotherapy*[TIAB]
#6	Search balneophototherapy*[TIAB]
#7	Search #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	Search #1 AND #7
#9	Search clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB] OR placebo[TIAB] OR trial[TI]
#10	Search search[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR MEDLINE[TIAB] OR systematic review[TIAB]
#11	Search #8 AND (#9 OR #10)
#12	Search #11 NOT Medline [SB]
#13	Search #12 AND 2006:2018 [DP]

### 3. Embase

#### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2018 May 29

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [28] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [28] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	atopic dermatitis/
2	(atopic* adj1 (dermatitis* or eczema*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp phototherapy/
5	exp ultraviolet radiation/
6	balneotherapy/
7	(UVB* or UVA* or ultraviolet*).ti,ab.
8	phototherap*.ti,ab.
9	bath*.ti,ab.
10	balneotherapy*.ti,ab.
11	balneophototherapy*.ti,ab.
12	or/4-11
13	and/3,12
14	(random* or double-blind*).tw.
15	placebo*.mp.
16	or/14-15
17	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
18	13 and (16 or 17)
19	18 not medline.cr.
20	19 not (exp animal/ not exp humans/)
21	20 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
22	21 and ("2006*" or "2007*" or "2008*" or "2009*" or "2010*" or "2011*" or "2012*" or "2013*" or "2014*" or "2015*" or "2016*" or "2017*" or "2018*").dc.

#### 4. The Cochrane Library

##### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 5 of 12, May 2018
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 4 of 12, April 2018

ID	Search
#1	[mh ^"Dermatitis, Atopic "]
#2	(atopic* near/1 (dermatitis* or eczema*)):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh PHOTOTHERAPY ]
#5	[mh ^BALNEOLOGY ]
#6	(UVB* or UVA* or ultraviolet*):ti,ab
#7	phototherap*:ti,ab
#8	bath*:ti,ab
#9	balneotherapy*:ti,ab
#10	balneophototherapy*:ti,ab
#11	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10
#12	#3 and #11 Publication Year from 2006 to 2018, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#13	#3 and #11 Publication Year from 2006 to 2018, in Trials

#### 5. Health Technology Assessment Database

##### *Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination*

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR Dermatitis, Atopic
2	(atopic* AND (dermatitis* or eczema*))
3	(#1 OR #2)
4	MeSH DESCRIPTOR Phototherapy EXPLODE ALL TREES
5	MeSH DESCRIPTOR Balneology
6	(phototherap*)
7	(bath*)
8	(balneotherapy*)
9	(balneophototherapy*)
10	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)
11	(#3 AND #10)
12	((#11) IN HTA)

## A7.2 Suche in Studienregistern

### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

<b>Suchstrategie</b>
atopic dermatitis AND (UVB OR UVA OR ultraviolet OR phototherapy OR bath OR balneotherapy OR balneophototherapy)

### 2. EU Clinical Trials Register

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
((atopic dermatitis*) OR (atopic eczema*)) AND (UVB* OR UVA* OR ultraviolet* OR phototherapy* OR bath* OR balneotherapy* OR balneophototherapy*)

### 3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
UVB AND atopic dermatitis OR UVA AND atopic dermatitis OR ultraviolet AND atopic dermatitis OR phototherapy AND atopic dermatitis OR bath AND atopic dermatitis OR balneotherapy AND atopic dermatitis OR balneophototherapy AND atopic dermatitis